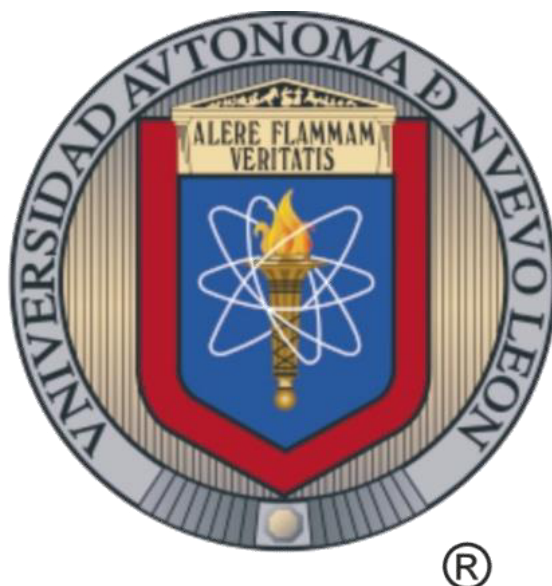


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE AGRONOMÍA**



TESIS

**NEOPLASIAS Y PSEUDONEOPLASIAS EN EL HURÓN
(*Mustela putorius furo*)**

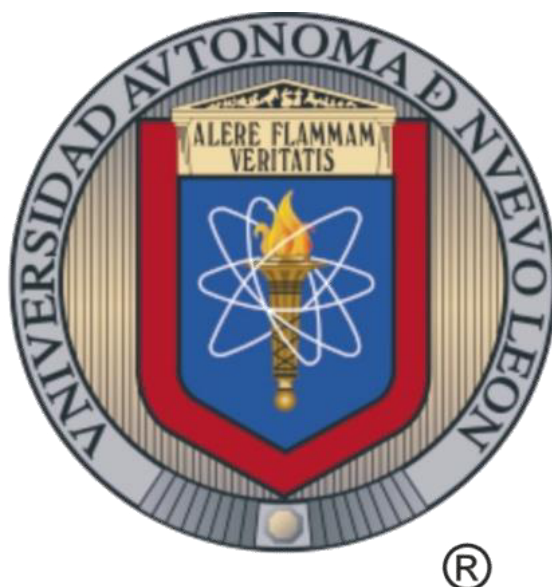
PRESENTA

YAHAIRA MACIEL MARTÍNEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIA ANIMAL**

NOVIEMBRE 2015

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA ZOOTECNIA**



TESIS

**NEOPLASIAS Y PSEUDONEOPLASIAS EN EL HURÓN
(*Mustela putorius furo*)**

PRESENTA

MVZ. YAHAIRA MACIEL MARTÍNEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIA ANIMAL**

NOVIEMBRE 2015



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE AGRONOMÍA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



TESIS

NEOPLASIAS Y PSEUDONEOPLASIAS EN EL HURÓN
(Mustela putorius furo)

PRESENTA

MVZ. YAHAIRA MACIEL MARTÍNEZ

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIA ANIMAL

ESCOBEDO, NUEVO LEÓN, MÉXICO,

NOVIEMBRE 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
FACULTAD DE AGRONOMÍA



NEOPLASIAS Y PSEUDONEOPLASIAS EN EL HURÓN (*Mustela putorius furo*)

Aprobación de tesis por el comité particular de

MVZ. Yahaira Maciel Martínez

Ph. D. Rafael Ramirez Romero

Director de Tesis

M.C. Cecilia Ramirez Hernández

Co-Director

Dr. Emilio Olivares Sáenz

Co-Director

Dr. Álvaro Barbosa Quintana

Co-Director externo

Dr. Gustavo Hernández Vidal

Co-Director

DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis padres Carmen, Ricardo y a mi padrino Antonio por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

A mi novio Agustín por siempre estar a mi lado en las buenas y en las malas; por su comprensión, paciencia y amor, dándome ánimos de fuerza y valor para seguir a delante.

A mis asesores, gracias por siempre motivarme e inspirarme a dar más, por compartir su invaluable aportación a ésta investigación.

A mis amigos de posgrado por todos los ánimos que me dieron, por su ayuda, consejos, por el tiempo que compartimos dentro y fuera de las aulas, así como su inolvidable amistad. ¡Gracias totales!

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores, principalmente al Ph. D. Rafael Ramírez Romero, sin su confianza depositada en mí desde un principio, nada de esto se habría realizado; así como a la MC. Cecilia Ramírez Hernández, al Dr. Emilio Olivares Sáenz, al Dr. Álvaro Barbosa Quintana y al Dr. Gustavo Hernández Vidal; sin duda alguna todos ustedes han dejado una huella importante en mi vida profesional y académica.

A mis maestros del Posgrado Conjunto Agronomía – Veterinaria

Por último, al CONACyT que gracias a la beca de manutención otorgada para realizar mis estudios, puedo hoy concluir esta etapa de mi vida profesional.

| ÍNDICE DE CONTENIDO | Página |
|---|---------------|
| ÍNDICE DE CONTENIDO..... | III |
| ÍNDICE DE CUADROS..... | VI |
| ÍNDICE DE GRAFICAS..... | VII |
| ÍNDICE DE FIGURAS..... | VIII |
| RESUMEN..... | XI |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1. OBJETIVO GENERAL..... | 3 |
| 1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 4 |
| 1.3. HIPÓTESIS..... | 5 |
| 1.4. JUSTIFICACIÓN..... | 6 |
| 2. REVISIÓN DE LITERATURA..... | 7 |
| 2.1. El hurón como modelo animal de enfermedades neoplásicas y virales en el hombre..... | 7 |
| 2.1.1. El hurón como modelo animal en la tumorigénesis adrenocortical..... | 7 |
| 2.1.2. Los hurones como modelo para el cáncer de pulmón por tabaquismo en humanos..... | 8 |
| 2.1.3. Modelo de Influenza en hurones..... | 10 |
| 2.2. Neoplasias y pseudoneoplasias presentes en el hurón..... | 11 |
| 2.2.1. Neoplasias del sistema hemolinfático..... | 12 |
| 2.2.1.1. Linfomas..... | 12 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.1.2. Esplenomegalia..... | 15 |
| 2.2.2. Neoplasias y pseudoneoplasias en el sistema tegumentario... | 17 |
| 2.2.2.1. Neoplasias de células cebadas..... | 17 |
| 2.2.2.2. Neoplasias de glándulas sebáceas..... | 18 |
| 2.2.2.3. Neoplasias y pseudoneoplasias de glándulas apoócrinas. | 20 |
| 2.2.2.4. Neoplasias del músculo liso..... | 20 |
| 2.2.3. Neoplasias del sistema endocrino..... | 22 |
| 2.2.3.1. Carcinoma cortical de adrenales..... | 22 |
| 2.2.3.2. Insulinoma..... | 24 |
| 2.2.4. Neoplasias en cavidad abdominal..... | 25 |
| 2.2.4.1. Mesotelioma..... | 25 |
| 2.2.5. Neoplasias del sistema musculoesquelético..... | 27 |
| 2.2.5.1. Cordomas..... | 27 |
| 3. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 31 |
| 3.1. Procedimiento histopatológico..... | 31 |
| 3.1.1. Procedimiento nocturno en histoquinete..... | 32 |
| 3.1.2. Secuencia del proceso..... | 32 |
| 3.2. Procedimiento de Inmunohistoquímica..... | 33 |
| 3.3. Análisis estadístico..... | 35 |
| 4. RESULTADOS..... | 36 |
| 4.1. Resultados del muestreo simple de proporciones..... | 36 |
| 4.2. Casos clínicos..... | 39 |
| 4.2.1. Caso 1 (PDV 10-13) Linfadenitis piogranulomatosa..... | 40 |

| | |
|--|------------|
| 4.2.2. Caso 2 (PDV 10-36) Linfoma maligno..... | 43 |
| 4.2.3. Caso 3 (PDV 11-03) Cordoma condroide..... | 50 |
| 4.2.4. Caso 4 (PDV 11-28) Mastocitoma..... | 62 |
| 4.2.5. Caso 5 (PDV 11-63) Esplenomegalia y hematopoyesis extramedular..... | 67 |
| 4.2.6. Caso 6 (PDV 13-07) Carcinoma cortical de adrenales..... | 71 |
| 4.2.7. Caso 7 (PDV 13-21) Mesotelioma..... | 77 |
| 4.2.8. Caso 8 (PDV 13-22) Linfoma..... | 84 |
| 4.2.9. Caso 9 (PDV 13-132) Epitelioma sebáceo..... | 91 |
| 4.2.10. Caso 10 (PDV 14-48) Quiste de glándulas apócrinas adyacente a hiperplasia de células cebadas..... | 95 |
| 4.2.11. Caso 11 (PDV 14-337) Leiomiosarcoma..... | 101 |
| 5. DISCUSIÓN..... | 111 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 115 |
| 7. LITERATURA CITADA..... | 116 |

ÍNDICE DE CUADROS

| CUADRO | Página |
|---------------|---------------|
| Cuadro 1..... | 29 |
| Cuadro 2..... | 107 |

ÍNDICE DE GRÁFICAS

| GRÁFICA | Página |
|----------------|--------|
| Gráfica 1..... | 37 |
| Gráfica 2..... | 38 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| FIGURA | Página |
|---------------------|---------------|
| Caso 1 (PDV 10-13) | |
| Figura 1.1..... | 42 |
| Caso 2 (PDV 10-36) | |
| Figura 2.1..... | 45 |
| Figura 2.2..... | 46 |
| Figura 2.3..... | 47 |
| Figura 2.4..... | 48 |
| Figura 2.5..... | 49 |
| Caso 3 (PDV 11-03) | |
| Figura 3.1..... | 52 |
| Figura 3.2..... | 53 |
| Figura 3.3..... | 54 |
| Figura 3.4..... | 55 |
| Figura 3.5..... | 56 |
| Figura 3.6..... | 57 |
| Figura 3.7..... | 58 |
| Figura 3.8..... | 59 |
| Figura 3.9..... | 60 |
| Figura 3.10..... | 61 |
| Caso 4 (PDV 11-28). | |

| | |
|--------------------|----|
| Figura 4.1..... | 64 |
| Figura 4.2..... | 65 |
| Figura 4.3..... | 66 |
| Caso 5 (PDV 11-63) | |
| Figura 5.1..... | 69 |
| Figura 5.2..... | 70 |
| Caso 6 (PDV 13-07) | |
| Figura 6.1..... | 73 |
| Figura 6.2..... | 74 |
| Figura 6.3..... | 75 |
| Figura 6.4..... | 76 |
| Caso 7 (PDV 13-21) | |
| Figura 7.1..... | 79 |
| Figura 7.2..... | 80 |
| Figura 7.3..... | 81 |
| Figura 7.4..... | 82 |
| Figura 7.5..... | 83 |
| Caso 8 (PDV 13-22) | |
| Figura 8.1..... | 86 |
| Figura 8.2..... | 87 |
| Figura 8.3..... | 88 |
| Figura 8.4..... | 89 |
| Figura 8.5..... | 90 |

| | |
|----------------------|-----|
| Caso 9 (PDV 13-132) | |
| Figura 9.1..... | 93 |
| Figura 9.2..... | 94 |
| Caso 10 (PDV 14-48) | |
| Figura 10.1..... | 97 |
| Figura 10.2..... | 98 |
| Figura 10.3..... | 99 |
| Figura 10.4..... | 100 |
| Caso 11 (PDV 14-337) | |
| Figura 11.1..... | 103 |
| Figura 11.2..... | 104 |
| Figura 11.3..... | 105 |
| Figura 11.4..... | 106 |

RESUMEN

El hurón (*Mustela putorius furo*) se ha convertido en una mascota exótica muy popular. Las enfermedades neoplásicas de los hurones son una sección relevante en la patología quirúrgica veterinaria. En este trabajo se presentan la descripción morfológica y el diagnóstico de 9 neoplasias y otras 3 pseudoneoplasias. Los diagnósticos corresponden a biopsias recibidas en un laboratorio particular de patología veterinaria en Monterrey, N.L., durante el período enero 2010 a diciembre 2014. Los diagnósticos incluyen: tumor de células cebadas (2/12), linfoma (2/12), mesotelioma en peritoneo (1/12), epiteloma sebáceo (1/12), leiomiomasarcoma (1/12), cordoma (1/12), carcinoma cortical adrenal (1/12). En algunos casos cuando así lo ameritaba se realizaron tinciones especiales e inmunohistoquímica. Las lesiones pseudoneoplásicas resultaron ser linfadenitis (1/12) esplenomegalia (1/12) y quiste de glándulas apócrinas (1/12). En un hurón se demostró la concomitancia de dos lesiones, quiste de glándulas apócrinas y mastocitoma. En este estudio se reconoció un cordoma y un carcinoma cortical de adrenal, neoplasias raras en animales pero frecuentes en el hurón. Sin embargo, no se identificó el insulinooma, también referido frecuentemente en hurones. Esto puede deberse al escaso número de muestras. La presentación espontánea de neoplasias en el hurón constituye un área de enorme interés en patología quirúrgica veterinaria y también en patología comparada.

1.- INTRODUCCIÓN

El hurón (*Mustela putorius furo*) pertenece al orden Carnívoro, familia Mustelidae y ha sido relacionado con el hombre en varias actividades, desde un animal entrenado para conducir cableado eléctrico por los conductos, asistir en cacería de conejos y roedores, y ser un animal de compañía (Miwa *et al.*, 2009). Inclusive se considera una mascota de fácil manejo y cuidado (Winter, 1998).

Además el hurón ha sido empleado como modelo animal en algunas enfermedades neoplásicas y enfermedades virales en el hombre (Vanchieri, 2001; Zitzow *et al.*, 2002; Beuschlein *et al.*, 2012).

Sin embargo a pesar de que estos animales tienen mucho tiempo de ser considerados como animales domésticos, no fue hasta 1990 que los hurones empezaron a ser llevados de manera rutinaria a la práctica veterinaria particularmente para ser atendidos por problemas de la piel y neoplasias (Miwa *et al.*, 2009); En la actualidad se incluyen en un apartado de gran importancia en la medicina veterinaria de las pequeñas especies y de especies exóticas la cual incluye al hurón.

Se tienen datos de que en la década de 1950 se empezó a informar de la presencia de neoplasias espontaneas en el hurón, y para 1980 solo se tenían 20 casos reportados. Sin embargo, se ha informado de un mayor número de neoplasias desde la década de 1990 (Miwa *et al.*, 2009). En 1993, 193 hurones fueron reportados con presencia de neoplasias (Li *et al.*, 1998). Los primeros

estudios no demostraron que carcinógenos químicos y virales inducían estas neoplasias en hurones, lo que hizo pensar a los investigadores que los hurones eran resistentes a la formación de neoplasias. Puesto que los hurones se hicieron cada vez más populares debido a su incremento en la población como animales de laboratorio y animales domésticos, la enfermedad neoplásica fue observada y documentada cada vez con mayor frecuencia principalmente en América del Norte y en Japón (Li *et al.*, 1998; Miwa *et al.*, 2009).

Actualmente, hay un gran número de informes sobre neoplasias en hurón, incluyendo datos epidemiológicos, lo que confirma el hecho de que las neoplasias son mucho más comunes en esta especie de lo supuesto anteriormente. Además, hay particularmente una alta incidencia de neoplasias específicas, tales como tumor de la glándula suprarrenal, insulinoma, cordoma y linfoma, en América del Norte (Miwa *et al.*, 2009).

La patología quirúrgica es el procedimiento de elección cuando se trata de caracterizar lesiones que aparecen en el cuerpo de un animal o del hombre y se requiere una primera apreciación de su morfología. No hay procedimiento superior (incluyendo el diagnóstico molecular) a la histopatología para esta primera aproximación clínico – patológica (Rosai, 2007).

1.1. OBJETIVO GENERAL

Caracterización histopatológica de las lesiones neoplásicas y pseudoneoplásicas que se presentan de manera natural en el hurón y determinar en los casos que así lo requieran, su patrón inmunohistoquímico.

1.2. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Caracterización histopatológica de las neoplasias.
2. Realización de inmunohistoquímica de aquellas neoplasias que lo requieran.
3. Presentación de imágenes representativas de cada caso con las características histopatológicas e inmunohistoquímicas para encaminar diagnósticos de las lesiones neoplásicas y pseudoneoplásicas en el hurón.
4. Determinar las frecuencias de los tipos de neoplasias identificadas en el estudio.

1.3. HIPÓTESIS

Las características histopatológicas e inmunohistoquímicas en las neoplasias y pseudoneoplasia del hurón (*Mustela putorius furo*) serán conspicuas y permitirán emitir un diagnóstico preciso.

1.4. JUSTIFICACIÓN

La medicina veterinaria de los hurones es de relevancia para estudios de patología comparada y su vínculo como mascotas.

Recientemente se han comenzado a estudiar sus padecimientos neoplásicos y por ende las contribuciones en este campo son relevantes.

Al obtener diagnósticos más precisos se mejorará la atención médica de estos.

2.- REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. El hurón como modelo animal de enfermedades neoplásicas y virales en el hombre

2.1.1. El hurón como modelo animal en la tumorigénesis adrenocortical

El carcinoma de corteza adrenal tiene un pronóstico pobre en pacientes humanos. Por esta razón varios investigadores han realizado estudios sobre modelos animales de tumorigénesis adrenocortical. Se ha referido que el hurón es un modelo adecuado, debido a que la gonadectomía induce la neoplasia (Beuschlein *et al.*, 2012). En Estados Unidos y Japón, donde la mayoría de los hurones son gonadectomizados a las 4-6 semanas de edad, la incidencia de neoplasia suprarrenal es 15-22%. La edad media de diagnóstico de la neoplasia en la corteza suprarrenal de los hurones es de 4-5 años, y no hay predilección de género (Rosenthal, 1997; Li *et al.*, 1998; Weiss *et al.*, 1999; Miwa *et al.*, 2009). En los países donde la castración preadolescente de los hurones domésticos no es de rutina, la incidencia de neoplasia adrenocortical es notablemente inferior (Shoemaker *et al.*, 2000). Otros factores, además de la gonadectomía prepuberal que se han planteado como predisponentes a neoplasias de la corteza suprarrenal en hurones, incluyen endogamia con propósito comercial y estimulación del fotoperíodo antinatural (Bielinska *et al.*, 2006).

La producción ectópica de esteroides sexuales por el tejido neoplásico adrenocortical provoca un síndrome conocido como endocrinopatía suprarrenal asociada o hiperadrenocorticism, Aunque un término más apropiado para esta

condición es hiperandrogenismo. Los signos clínicos de este síndrome incluyen alopecia bilateral simétrica, la ampliación de la vulva, la reanudación de la conducta de apareamiento; en machos hay estranguria (dificultad para orinar), debido a la metaplasia escamosa del epitelio prostático ductular. El diagnóstico de endocrinopatía suprarrenal asociada se confirma mediante la demostración de las concentraciones plasmáticas de 17a-hidroxiprogesterona, androstenediona, estradiol (Beuschlein *et al.*, 2012).

En aproximadamente el 85% de los hurones con endocrinopatía suprarrenal asociada, sólo una glándula adrenal se agranda. El examen histológico de la corteza suprarrenal puede revelar hiperplasia nodular, adenoma o carcinoma. Sin embargo, distinguir la alta incidencia de neoplasias suprarrenales benignas y malignas a menudo es difícil (Rosenthal *et al.*, 1993; Weiss y Scott, 1997).

En conclusión este artículo nos dejó que el modelo animal en hurones ofrece enfoques complementarios para la comprensión de los factores y vías de señalización implicadas en la tumorigénesis adrenocortical en los seres humanos y para el desarrollo de nuevos tratamientos.

2.1.2. Los hurones como modelo para el cáncer de pulmón por tabaquismo en humanos.

En estudios realizados sobre la quimio - prevención contra la carcinogénesis pulmonar la cual se ha visto limitada por la falta de modelos animales adecuados que imiten estrechamente el cáncer de pulmón humano relacionado con el

tabaquismo. Los hurones (*Mustela putorius furo*) se han utilizado para estudiar las actividades biológicas de los carotenoides contra lesiones pulmonares inducidos por el humo del tabaco. Para determinar la conveniencia del hurón como un modelo para el cáncer de pulmón humano, se realizó un estudio de 6 meses en vivo en los hurones expuestos a humo de tabaco y un carcinógeno (4- (N-metil-N-nitrosamino) -1- (3-piridil) -1-butanona) encontrado en el humo del cigarrillo (Kim *et al.*, 2006). Se encontró que, a diferencia de la mayoría de los animales de laboratorio, los hurones absorben y metabolizan β -caroteno como los humanos. También pueden inhalar los niveles de humo de tabaco para producir lesiones precancerosas en los pulmones, al igual que los fumadores. El desarrollo tanto de lesiones pre-neoplásicas y neoplasias de pulmón en hurones proporciona un modelo excelente y único para el estudio de la quimio - prevención del cáncer de pulmón con agentes tales como los carotenoides, y también para estudiar el mecanismo molecular de la carcinogénesis en las primeras etapas de cáncer de pulmón relacionado con el humo del tabaco (Kim *et al.*, 2006).

Se ha señalado que hay otras alternativas como modelos animales para el estudio del efecto carcinogénico del humo del tabaco como los monos que absorben β -caroteno de manera similar que los humanos, pero cuestan \$ 1.000 dolares cada uno. El becerro es también una posibilidad, pero resultan demasiado grandes para un laboratorio convencional (Vanchieri, 2001).

2.1.3. Modelo de Influenza en hurones

Como ya se sabe, en Hong Kong en 1997, los virus de la influenza aviar A H5N1 provocaron brotes de la enfermedad en aves de corral. La transmisión de aves a humano de este virus resultó en 18 enfermos documentados, incluyendo 6 muertos (Campbell *et al.*, 1970; Steinhauer, 1999; Bitko *et al.*, 2007). En investigaciones sobre un modelo animal para el estudio de la patogenicidad del virus aviar A H5N1 en mamíferos se concluyó que el modelo que mejor se adaptaba era el del hurón (Belser *et al.*, 2007).

Los hurones son naturalmente susceptibles a la infección del virus A y B de la gripe humana y su enfermedad se asemeja a la del humano, estos animales se han usado ampliamente como un modelo para la patogénesis e inmunidad en varios estudios de la gripe (Banks *et al.*, 1998; Tumpey *et al.*, 2000; Hatta *et al.*, 2001). La virulencia relativa de ciertos virus de influenza A demostró ser similar en los seres humanos y hurones (Kurtz *et al.*, 1996; Banks *et al.*, 2000; Szretter *et al.*, 2007). Los hurones también son susceptibles a los virus aviares, equinas y porcinas.

Los resultados de esta investigación indicaron que el hurón se puede considerar como una alternativa para el estudio de este virus aviar altamente patógeno. Por lo tanto el modelo de hurón debe ser útil para evaluar el nivel de atenuación de cepas potenciales en vacunas H5N1; en este contexto, los candidatos de vacunas H5N1 generadas mediante técnicas recombinantes, han mostrado ser cepas atenuadas para hurones (Katz *et al.*, 1997). El hurón ha sido

utilizado para evaluar la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas antigripales inactivadas tradicionales, así como las vacunas con virus vivo atenuado con adyuvante y preparaciones de vacunas de ácido desoxirribonucleico (Capua y Alexander, 2004; Thompson *et al.*, 2006). Además el uso del hurón para la evaluación de la eficacia de los fármacos antivirales justifica la utilidad de este modelo animal (Suarez *et al.*, 2004).

En conclusión, se ha demostrado que el modelo del hurón puede ser útil para estudios adicionales sobre la patogenicidad, la inmunidad, la prevención y el control de los virus de influenza aviar que tienen el potencial para emerger como una amenaza de pandemia para humanos (Belser *et al.*, 2007).

2.2. Neoplasias y pseudoneoplasias presentes en el hurón

Las neoplasias en hurones han sido reportadas en cada sistema, a excepción del sistema respiratorio. Los informes indican que las neoplasias en los hurones se encuentran más comúnmente en el sistema hemolinfático y reproductivo. El porcentaje de las neoplasias afectadas en el sistema endocrino es 39.6%, mientras que sólo el 2.3 % corresponde al sistema reproductivo. Del mismo modo, el linfoma es la neoplasia maligna más frecuente en los hurones, pero la neoplasia de células de los islotes pancreáticos y el de células de la corteza suprarrenal se encuentran con mayor frecuencia (Li *et al.*, 1998).

La incidencia de neoplasias es mucho mayor en los hurones castrados en comparación con los hurones que sexualmente están intactos (Li *et al.*, 1998).

Generalmente esto ha ocasionado la presencia de neoplasias en glándulas adrenales y quistes urogenitales los cuales se han reportado en hurones ya castrados, debido a que la glándula suprarrenal y las gónadas se asocian estrechamente durante la embriogénesis, y la gonadectomía temprana puede eliminar la retroalimentación negativa que tienen las gónadas en la glándula suprarrenal y otros tejidos endocrinos. La edad también puede ser un factor en la cual se tiene que la mayor incidencia es entre los 4 a 7 años de edad del hurón (Li *et al.*, 1998).

2.2.1 Neoplasias del sistema hemolinfático

2.2.1.1 Linfomas

El linfoma es la neoplasia maligna más común de los hurones y es la tercera neoplasia más frecuentemente diagnosticada de hurones en general. El linfoma en hurones se caracteriza por la proliferación neoplásica de linfocitos atípicos y puede ser clasificado de acuerdo con la edad de inicio, tipo de célula, y los sistemas afectados. En general, la forma linfocítica más común del linfoma ocurre en hurones mayores de 3 años de edad. Los hurones afectados suelen tener un curso crónico de la enfermedad con afectación de órganos viscerales, especial en el bazo, el hígado, los riñones, y los linfonodos. Los linfocitos neoplásicos son generalmente maduros y bien diferenciados (Hess, 2005).

Los hurones menores de 2 años de edad más frecuentemente desarrollan la forma de linfoma linfoblástico, con aparición aguda de signos clínicos causados

por las grandes masas mediastínicas que desplazan al corazón y los pulmones (Rosenthal, 1994; Erdman *et al.*, 1996; Li *et al.*, 1998). El timo, el bazo, el hígado y la médula ósea son generalmente grandes, infiltrados con linfoblastos atípicos, inmaduros de inmunofenotipo de células T. Una forma diagnosticada con menos frecuencia es el de linfoma polimorfo inmunoblastico, este tipo ocurre en hurones de todas las edades y se caracteriza por la proliferación de linfoblastos multinucleados, grandes linfocitos atípicos (Quesenberry y Carpenter, 2004). Esta forma de linfoma tiene diferentes grados de linfadenopatía periférica y afección de órganos viscerales (Hess, 2005).

Se han sugerido algunas posibles causas potenciales para el linfoma del hurón, aunque no se ha determinado una etiología definitiva. Sin embargo, los brotes de linfoma en hurones tanto jóvenes como adultos sugieren una causa infecciosa. Erdman *et al.*, (1996), describieron brotes en ambas formas juveniles y adultas, este linfoma se encontraba en hurones que compartían hogar; lo cual hizo que se sospechara de una causa viral, pero ninguno fue identificado definitivamente. Batchelder *et al.*, (1996), informaron sobre 3 casos en hurones jóvenes de linfoma mediastínico dentro de la misma colonia de cría, lo que sugiere este informe es que puede ser una causa infecciosa, una predisposición genética para el linfoma entre hurones relacionados, o la exposición común a un carcinógeno.

Los signos clínicos en los hurones con linfoma dependen de los sistemas u órganos afectados (Li *et al.*, 1998; Hess, 2005). Hurones 2 a 9 años de edad con linfoma linfocítico a menudo tienen un curso crónico de la enfermedad con signos

clínicos no específicos tales como letargo, disminución del apetito, pérdida de peso, y linfadenopatía generalizada. El linfoma gastrointestinal, cutáneo y linfoma orbital también conducen a signos clínicos atribuibles al sistema de órgano afectado. El Linfoma cutáneo rara vez se diagnostica en los hurones (Hess, 2005).

Un diagnóstico de linfoma se basa en la historia, los signos clínicos, radiográficos y hallazgos ecográficos, patología clínica y análisis citológicos e histopatológicos de tejidos o fluidos, los hallazgos hematológicos son variables en hurones con linfoma. El medio más fiable para obtener un diagnóstico definitivo de linfoma es a través del análisis histopatológico realizando una biopsia haciendo una escisión de órganos afectados (es decir, hígado, bazo, timo, o la linfa nodo). Típicamente, un diagnóstico definitivo de linfoma se basa en la búsqueda de una población monomórfica de linfocitos atípicos que borra la arquitectura normal del tejido (Li *et al.*, 1998; Quesenberry y Carpenter, 2004; Hess, 2005).

El tratamiento óptimo para el linfoma en un hurón puede variar dependiendo de la edad del animal, tipo de linfoma, la presencia de la enfermedad concurrente, y la localización del tumor, alguna forma de quimioterapia es recomendado generalmente en masas focales (Quesenberry y Carpenter, 2004).

El pronóstico a largo plazo para los hurones con linfoma se considera generalmente pobre. Aunque los hurones suelen tolerar bien los medicamentos de quimioterapia, se ha informado que las tasas generales de remisión son solo del 10%, esto quiere decir que solo el 0.1 hurones adultos con linfoma linfocítico

suelen responder mejor a la quimioterapia que los juveniles con la forma linfoblástica (Hess, 2005).

2.2.1.2. Esplenomegalia

La esplenomegalia puede ser causada por: linfosarcoma, insulinooma, cardiomiopatía, neoplasia adrenal, enfermedad aleutina, gastroenteritis eosinofílica, hemangiosarcoma, esplenitis o hiperesplenismo (Quesenberry y Carpenter, 2004).

Los signos clínicos están asociados a la disminución de células sanguíneas e incluyen debilidad, palidez, petequias, e infecciones secundarias. El bazo normal del hurón es bastante grande para el tamaño del animal, que mide aproximadamente 5 cm de longitud, 2 cm de ancho y 1 cm de espesor. El bazo puede aumentar ligeramente con la edad en los hurones, por razones que no se entienden bien. Se cree que la estimulación inmune crónica o la compensación por la insuficiencia de médula ósea pueden jugar un papel muy importante en el aumento del bazo (Quesenberry y Carpenter, 2004).

A pesar de que la esplenomegalia es común en los hurones, aún se desconoce su causa. La esplenomegalia es más frecuente en hurones de mediana edad que en hurones más grandes, aunque también se ha encontrado en hurones de tan solo seis meses (Quesenberry y Carpenter, 2004).

La esplenomegalia es una marcada ampliación del bazo por lo tanto también su capacidad fagocítica. Además, la anemia de la enfermedad crónica puede complicar muchos casos de esplenomegalia (Ferguson, 1985).

El linfosarcoma es, con mucho, la neoplasia esplénica más común, y el hemangiosarcoma es el menos común (Quesenberry y Carpenter, 2004).

Las lesiones macroscópicas de la esplenomegalia, presenta un bazo agrandado el cual puede ser de hasta 10 cm de longitud. Aunque la mayoría de los bazos se amplían de forma difusa, un pequeño porcentaje de bazos contienen nódulos discretos individuales o múltiples, que son más propensos a representar neoplasias en el bazo (Ferguson, 1985).

Las lesiones microscópicas de la esplenomegalia, consiste que el 95% de los casos tienen una combinación de congestión marcada y hematopoyesis extramedular. La marcada variación en el tamaño celular, y la presencia de islas de precursores eritrocitarios y megacariocitos contrasta bien con la población monomorfa de células visto en la mayoría de los casos de linfosarcoma (Ferguson, 1985).

Grandes áreas de necrosis coagulativa, a menudo bordeadas por una combinación de los neutrófilos viables y degenerados y diversas cantidades de tejido de granulación pueden verse en bazos excesivamente agrandados. Los bazos agrandados son propensos a la ruptura, varios signos de trauma esplénico, incluyendo hematomas y amplias zonas de fibrosis del parénquima se observan con frecuencia (Ferguson, 1985).

2.2.2. Neoplasias y pseudoneoplasias en el sistema tegumentario

2.2.2.1 Neoplasias de células cebadas

Los mastocitomas son la segunda neoplasia más común de la piel en los hurones. La mayoría de los mastocitomas en hurones muestran una mínima infiltración en la dermis y son fácilmente extirpados (Quesenberry y Carpenter, 2004). Estas neoplasias pueden aparecer tanto en hembras como en machos y por lo general aparecen en animales mayores de 3 años de edad (Stauber *et al.*, 1990). Los mastocitomas representan el 21% de todas las neoplasias que afectan al sistema tegumentario (Li *et al.*, 1998).

Los mastocitomas comienzan como neoplasias pequeñas y planas con forma de botón y un color bronceado. Normalmente se encuentran en el cuerpo, pero también pueden estar presentes en los dedos, los párpados o la cola y puede haber más de una neoplasia presente. Los mastocitos contienen histamina que cuando se libera de la célula provoca el enrojecimiento y la picazón (La histamina se libera como resultado de picaduras de insectos y esta causa una reacción). Como resultado, algunos hurones llegan a tener abrasiones en la superficie causando supuración y costras. Algunas neoplasias pueden estar alopecicos y otros pueden llegar a estar engrosados. En los perros, las neoplasias de mastocitos son un riesgo significativo para la salud, a menudo hay metástasis y tienen un mal pronóstico. A diferencia de los perros, en los hurones, las neoplasias de mastocitos son benignas, no representan un riesgo significativo para la salud y tienen un pronóstico excelente (Stauber *et al.*, 1990).

Cualquier tratamiento de un mastocitoma en un hurón consistiría en la extirpación quirúrgica de la neoplasia. Debido al número de otras neoplasias en los hurones que son cancerosos, se recomienda a menudo la eliminación de todas las neoplasias de la piel. Se debe de tener cuidado con la extirpación de la neoplasia ya que hay grandes cantidades de histamina, heparina y enzimas proteolíticas que están presentes en los mastocitomas (Stauber *et al.*, 1990; Quesenberry y Carpenter, 2004).

2.2.2.2. Neoplasias de glándulas sebáceas

Los epitelomas sebáceos son las neoplasias más frecuentes en la piel de los hurones (Quesenberry y Carpenter, 2004). Estos pueden aparecer como verrugas, masas ulceradas o quistes en la piel (Kelleher, 2002). Esta masa de piel elevada, puede presentar alopecia, hiperpigmentación y ulceración con una infección secundaria. En la sección de corte, estas neoplasias son de color amarillo pálido a blanco y a menudo dividido en pequeños lóbulos de tejido conectivo fino trabecular. Los conductos sebáceos pueden ser dilatados y llenos de queratina. Algunos de ellos pueden aparecer marrón / negro debido a la presencia de melanocitos en la neoplasia (Meuten, 2002).

El epiteloma sebáceo son neoplasias relativamente comunes en perros y son raros en los gatos (Bonel-Raposo *et al.*, 2008). Estas neoplasias son masas generalmente solitarias, firmes o nodulares que van desde varios milímetros a varios centímetros de diámetro. La ulceración de la superficie es frecuente y

algunas neoplasias, especialmente aquellos en los párpados, son melanizados y pueden confundirse clínicamente con un melanoma. Los Epiteliomas sebáceos se producen con mayor frecuencia en la cabeza, el cuello dorsal y la espalda. Los epiteliomas sebáceos tiene una preponderancia de pequeñas células basófilas de reserva con menos sebocitos y conductos (Meuten, 2002). Las células basaloides de los epiteliomas sebáceos se asemejan a las células de reserva en la periferia de las glándulas sebáceas normales. Estas células tienen citoplasmas escasos y núcleos hipercromáticos ovoides (Bonel-Raposo *et al.*, 2008).

Los epiteliomas de glándulas sebáceas pueden ser localmente agresivos y pueden presentar metástasis en los ganglios linfáticos regionales en casos raros. En las neoplasias cutáneas, se ha informado de regresión espontánea, pero típicamente la resección quirúrgica local con márgenes periféricos mínimos es curativa (Mehler y Bennett, 2004).

El tratamiento adecuado para los espiteliomas sebáceos es la extirpación quirúrgica basada en el bajo grado de metástasis, proporcionando un buen pronóstico para los perros y gatos. La falta de informes en hurones sobre neoplasias proporciona pocos argumentos pero puede suponerse un comportamiento similar al de perros y gatos (Bonel-Raposo *et al.*, 2008).

2.2.2.3. Neoplasias y pseudoneoplasias de glándulas apoócrinas

Los quistes de glándulas apócrinas son lesiones pseudoneoplásicas comunes en los hurones. Estos generalmente se encuentran alrededor de la

cabeza, cuello, prepucio y vulva, esto es debido a la gran cantidad de glándulas en estas regiones.

Las neoplasias de glándulas apócrinas odoríferas ocupan el tercer lugar de neoplasias más comunes y estas se restringen en gran parte a las capas más profundas de la piel y el tejido subcutáneo (Quesenberry y Carpenter, 2004).

Las neoplasias se encuentran dentro de la dermis y la hipodermis, son suaves al tacto y con frecuencia se abultan por encima de la piel circundante. En la sección de corte de algunas neoplasias multilobuladas y quísticas, los lóbulos están llenos de líquido claro (Meuten, 2002).

2.2.2.4 Neoplasias del músculo liso

Las neoplasias cutáneas son comunes en hurones e incluyen neoplasias epiteliales, de células redondas y origen mesenquimal. Las neoplasias cutáneas procedentes de fibras musculares lisas son poco comunes en todas las especies animales (Mikaelian y Garner, 2002).

Los leiomiomas son neoplasias poco comunes, que representan sólo el 2,4% de la totalidad de las neoplasias en piel (Rickman *et al.*, 2001).

Los leiomiosarcoma también se ven a menudo en asociación con los órganos del sistema reproductivo. El ovario es un sitio común para el desarrollo de esta neoplasia y el número de neoplasias observadas probablemente sería mucho mayor si no fuera por la alta frecuencia de la esterilización de los hurones

norteamericanos. A diferencia de otras especies domésticas, las neoplasias del músculo liso del tracto gastrointestinal no son comunes en el hurón (Brunnert *et al.*, 1990).

Las neoplasias se clasifican como malignos basados en una actividad mitótica de 2 mitosis por 10 campos de alta potencia. El mismo criterio se utiliza en los seres humanos para diferenciar leiomiomas cutáneos de leiomiosarcomas dérmicos (Fields y Helwig, 1981). Hay pocos diagnósticos diferenciales de leiomiosarcomas dérmicos bien diferenciadas; el patrón de crecimiento fascicular y el gran tamaño de las células neoplásicas, su abundante citoplasma acidófilo fibrilar, y sus núcleos alargados con extremos romos son características histológicas útiles. En contraste, los leiomiosarcomas dérmicos pobremente diferenciados pueden ser difíciles de diferenciar de otros sarcomas de células fusiformes, incluyendo fibrosarcomas y las neoplasias de la vaina nerviosa periférica. En los seres humanos, la evaluación de inmunohistoquímica ayuda para establecer un diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos porque la mayoría de los leiomiosarcomas dérmicos son positivos para desmina y actina de músculo liso, (Hashimoto *et al.*, 1986; Yokoyama *et al.*, 1987) mientras que otros dérmicos y sarcomas subcutáneos son negativos. En algunos casos se ha sugerido que la identificación definitiva de algunos leiomiosarcomas dérmicos en el hurón puede no ser posible mediante las técnicas de inmunohistoquímica, y la evaluación de microscopia electrónica pueda ser necesaria para establecer un diagnóstico (Swanson *et al.*, 1988).

En un estudio realizado se encontró que los leiomiomas dérmicos se producen con mayor frecuencia en hurones machos que en hembras, mientras que en los seres humanos, las mujeres se ven más afectadas que los hombres, se desconoce la diferencia de esta causa (Mikaelian y Garner, 2002).

2.2.3. Neoplasias del sistema endocrino

2.2.3.1 Carcinoma cortical de adrenales

Las Neoplasias corticales suprarrenales se producen con mucha frecuencia y se ha informado que esta es la segunda neoplasia más común del hurón doméstico, teniendo en primer lugar el insulinooma (Peterson *et al.*, 2003). Un aumento significativo en la incidencia de la neoplasia suprarrenal se ha informado en los hurones castrados a una edad temprana (es decir, 2-4 meses de edad) en comparación con los hurones castrados con mayor edad (Shoemaker *et al.*, 2000). Este hallazgo se ha atribuido a la estimulación trófica crónica de la zona reticularis de las células de la hormona luteinizante.

Los adenomas y carcinomas en hurones suelen ser funcionales, con signos clínicos de hiperestrogenismo y feminización en hurones machos (Peterson *et al.*, 2003). Lesiones reportadas en asociación con el exceso de estrógeno incluyen alopecia bilateral, toxicidad en la médula ósea (Lipman *et al.*, 1993), metaplasia escamosa del epitelio prostático ductular, quistes en la próstata en machos e hiperplasia de la glándula mamaria (Mor *et al.*, 1992). Además de los niveles elevados de estradiol y otras hormonas esteroideas, tales como androstenediona,

sulfato de dehidroepiandrosterona, y 17-hidroxiprogesterona, puede ser secretada por la zona reticular. Estas hormonas también pueden ser elevadas en los hurones con neoplasias (Rosenthal *et al.*, 1996). Una característica común de los carcinomas adrenocorticales en hurones es la presencia de un componente de células fusiformes con una separación variable, asociada con las células de la corteza suprarrenal. Estas células han sido mostradas por inmunohistoquímica de presentar expresión de actina de músculo liso y, o bien surgen a partir de células de músculo liso dentro o debajo de la cápsula o son un tipo de células morfológicamente distintos de la corteza suprarrenal. Se ha debatido si esta población celular es neoplásica, metaplásica, o una hiperplasia reactiva. Sin embargo, estas células fusiformes pueden ser invasivas en el tejido adrenal adyacente y en ocasiones han sido mal diagnosticadas como leiomiosarcomas (Peterson *et al.*, 2003).

Se ha encontrado que la histopatológica, histoquímica, y las características inmunohistoquímicas de los carcinomas adrenocorticales son similares a las del carcinoma adrenocortical mixoide de seres humanos (Peterson *et al.*, 2003).

2.2.3.2 Insulinoma

El insulinoma, o neoplasia de las células beta funcionales, se origina de la células de los islotes de Langerhans, la porción endocrina del páncreas. Esta neoplasia se ha descrito en perros, gatos, hurones y otras especies de mamíferos. Aunque las células de insulinoma producen una variedad de polipéptidos, la

mayoría de los pacientes con insulínoma se examinan a causa de los signos clínicos relacionados con hiperinsulinismo (Caplan *et al.*, 1996).

El insulínoma es común en los hurones domésticos. La edad media de los hurones con insulínoma es de 5 años, y el rango de edad de 2 a 7 años. En los hurones machos se ha encontrado una cierta predilección a presentarse más que en las hembras (Caplan *et al.*, 1996).

Los signos clínicos incluyen letargo, estupor, ptialismo y ataxia, estos pueden progresar hasta entrar en coma y producir la muerte. Los insulínomas no funcionales se observan con frecuencia en los animales de más edad en la necropsia. Mientras que todas las neoplasias de insulínomas son potencialmente malignas, la metástasis es rara, a diferencia de los insulínomas presentes en el perro y gato (Fix y Harms, 1990).

La presencia de lesiones macroscópicas de los insulínomas se observan de color marrón rojizo, nódulos bien definidos, que varían en tamaño de 2 mm-1 cm. Son más firme que el tejido pancreático circundante y pueden ser múltiples. Macroscópicamente, estas neoplasias deben diferenciarse de focos de hiperplasia pancreática exocrina, un hallazgo común. (Los focos de hiperplasia exocrina son generalmente el mismo color y la consistencia del tejido circundante, y pueden ser numerosas). Eventualmente, el insulínoma puede presentar nódulos pequeños de color marrón rojizo en el mesenterio adyacente al páncreas (Jergens y Shaw, 1989).

La presencia de lesiones microscópicas es similar a los insulinosomas en otras especies. Estas neoplasias son más comúnmente no encapsuladas, y se asemejan a la normalidad, aunque los islotes de Langerhans son muy grandes. Los Focos idénticos pueden estar presentes en el mesenterio circundante. La metástasis a órganos viscerales es rara (Jergens y Shaw, 1989).

2.2.4 Neoplasias en cavidad abdominal

2.2.4.1 Mesotelioma

Los mesoteliomas son neoplasias muy poco frecuentes en hurones los cuales tienen un pronóstico extremadamente pobre. Estas neoplasias se originan en la cavidad abdominal y se diseminan ampliamente antes de la aparición de los signos clínicos. El signo clínico más común en los animales afectados es una severa ascitis. La abdominocentesis e identificación de grupos de células mesoteliales atípicas ayudan al diagnóstico. Dado que las células mesoteliales se pueden ver en cualquier punción abdominal, hay que tener cuidado para evitar un diagnóstico erróneo (Williams *et al.*, 1994).

Solo se ha encontrado un informe de mesotelioma en el hurón (Cross, 1987). Los mesoteliomas son neoplasias poco frecuentes en los animales. Son más frecuentes en el ganado vacuno, ratas, perros, gatos, caballos, hámster, cobayos, conejos, cabras y humanos (Williams *et al.*, 1994). Los mesoteliomas surgen de las células mesodérmicas que recubren el peritoneo, pleura y pericardio. Aunque a menudo se clasifican por su aspecto histológico como

benignos o malignos, estas neoplasias tienden a difundirse ampliamente en la cavidad abdominal o pleural. Se han propuesto diversas etiologías para el desarrollo de mesotelioma en los animales domésticos. La exposición al asbesto se ha relacionado con el desarrollo de mesotelioma en los seres humanos y, por razones epidemiológicas, en perros (Harbison y Godleski, 1983; Glickman *et al.*, 1983). En otras especies, el mesotelioma se considera que es una neoplasia espontánea.

El diagnóstico de mesotelioma en hurones y otras especies domésticas se basa principalmente en el diagnóstico macroscópico y microscópico. El diagnóstico diferencial en estos casos sería el carcinoma. Tinciones tales como ácido periódico de Schiff, azul Alcian y mucicarmín pueden ser utilizados para diferenciar estas neoplasias basadas en la producción de mucosustancias neutras en carcinomas pero no en mesoteliomas (Hirsch y Farrow, 1981). En los casos en que los procedimientos de histología e inmunohistoquímicos no son concluyentes, la presencia de microvellosidades, uniones estrechas, tonofilamentos, y numerosos filamentos intermedios sugieren este diagnóstico a nivel ultraestructural (Hashimoto *et al.*, 1989).

Los animales domésticos con mesotelioma abdominal tienen un pronóstico grave, y un pronóstico similar se justifica en los hurones (Harbison y Godleski, 1983). La laparotomía exploratoria revela lesiones macroscópicas sugerentes de este diagnóstico, la intervención quirúrgica es muy probablemente de poca utilidad en estos casos (Williams *et al.*, 1994).

2.2.5 Neoplasias del sistema musculoesquelético

2.2.5.1 Cordomas

El cordoma es una neoplasia muy rara desarrollada a partir de remanentes de tejido embrionario pluripotencial de la notocorda localizado en cuerpos vertebrales o en huesos de la base del cráneo. Para algunos es una neoplasia benigna del hueso; sin embargo, aunque su origen así lo sea, sus componentes tisulares reflejan heterogeneidad. El cordoma se presenta no solo en hurones, sino también en humanos y otros mamíferos (Allison y Rakich, 1988). Sin embargo, es en el hurón en donde su presentación es mucho más común

En el hurón, el cordoma surge en animales maduros y actualmente, es una de las neoplasias más frecuente. Se produce más comúnmente en la hembra que el macho, y la metástasis no se ha informado anteriormente (Greiner *et al.*, 1991). Hasta el momento, todos los casos reportados han ocurrido en o cerca de la punta de la cola, sin embargo, se ha sugerido un potencial de distribución más amplia, y es raro que inicie metástasis. En contraste, en las ratas el cordoma inicia metástasis a los tejidos del pulmón muy rápidamente (Quesenberry y Carpenter, 2004).

Se ha sugerido al hurón como modelo animal para el cordoma humano, particularmente la variante condroide (Williams *et al.*, 1993).

En caso de que el cordoma invadiera la médula espinal, en particular si se encuentra en algún punto de las vértebras torácicas, la comprimiría, o lo que es peor, invadiría el espacio con tal rapidez que destruiría la vértebra, lo que daría

como consecuencia la aparición de signos tales como falta de reflejos propioceptivos, parálisis parcial, flacidez abdominal y/o dolor. La cirugía puede aliviar la compresión de la médula espinal y por lo general regresan a la normalidad el hurón (Allison y Rakich, 1988; Williams *et al.*, 1993).

A continuación se muestra un cuadro en donde se presenta la distribución por sistema de 639 neoplasias primarias de 574 hurones los cuales fueron determinados a partir de una revisión de registros de 24 hospitales veterinarios universitarios archivados en la base de datos de la Universidad de medicina veterinaria de Purdue, (Li *et al.*, 1998).

Cuadro 1. Distribución por sistemas y diagnóstico histológico de 639 neoplasias primarias de 574 hurones los cuales fueron determinados a partir de una revisión de registros de 24 hospitales veterinarios (Li *et al.*, 1998).

| Sistema/Órgano | Diagnóstico Histológico | N° de Hurones | Sistema/Órgano | Diagnóstico Histológico | N° de Hurones |
|-----------------------|--|---------------|---------------------|------------------------------------|---------------|
| Endocrino (n=254) | | | Esquelético (n=17) | | |
| Islotes pancreáticos | Adenoma | 4 | Hueso | Osteoma | 4 |
| | Carcinoma | 15 | | Condroma | 3 |
| | Tumor de cel. Islote, inespecífico | 120 | | Tumor, inespecífico | 3 |
| Glándula Adrenal | Adenoma de cel. Corticales | 34 | Músculo | Rabdiomiosarcoma+ | 1 |
| | Carcinoma de cel. Corticales | 20 | Extremidades o pies | Tumor, inespecífico | 6 |
| | Tumor de cel. Corticales, inespecífico | 53 | Reproductivo (n=15) | | |
| | Feocromocitoma | 4 | Ovario | Tumor de cel. Granulosas | 1 |
| | Mielolipoma* | 2 | | Luteoma+ | 1 |
| Glándula Tiroidea | Adenocarcinoma+ | 1 | | Leiomioma | 1 |
| Otros | Tumor endocrino, inespecífico | 1 | | Tecoma | 1 |
| | | | Útero | Tumor, inespecífico | 4 |
| Hemolinfáticos (n=97) | | | Testículos | Leiomioma | 1 |
| Tejido linfoide | Linfoma | 76 | | Tumor de cel. Intersticiales | 2 |
| Bazo | Tumor, inespecífico | 8 | Glándula Mamaria | Tumor, inespecífico | 2 |
| Otros | Enf. Mieloproliferativas | 4 | | Cistoadenocarcinoma seroso papilar | 1 |
| | Leucemia linfocítica | 3 | | Tumor, inespecífico | 1 |
| | Tumor de cel. Plasmáticas | 2 | Cardiovascula (n=9) | | |
| | Mieloma múltiple | 2 | Bazo/Hígado/Recto | Hemangiosarcoma | 6 |
| | | | Piel | Hemangioma | 1 |

| | | | | | |
|--|------------------------------|----|----------------------------|---------------------------------|----|
| Tegumentario (n=81) | Reticuloendoteliosis+ | 1 | Desconocido | Linfoangioma+ | 1 |
| | Mielosis eritemica+ | 1 | Corazón | Tumor, inespecífico | 1 |
| Epidermis | Carcinoma de cel. Escamosas | 6 | Respiratorio (n=9) | | |
| | Tumor de cel. Basales | 6 | Nariz | Tumor, inespecífico | 1 |
| | Carcinoma de Cel. | 1 | Faringe | Tumor, inespecífico | 1 |
| | Basosquamous | 1 | Pulmón | Adenoma pulmonar+ | 1 |
| | Papiloma+ | 6 | Mediastino | Tumor, inespecífico | 4 |
| Glandula Sebácea | Adenoma | 3 | Torax | Tumor, inespecífico | 2 |
| | Carcinoma | 1 | Urinario (n=6) | | |
| | Epitelioma | 1 | Riñones | Carcinoma | 3 |
| | Tumor sebáceo, inespecífico | 3 | | Tumor, inespecífico | 3 |
| Glandula Apócrina | Adenoma | 3 | Nervioso (n=4) | | |
| | Carcinoma | 17 | Cerebro | Meningioma+ | 1 |
| Otros | Mastocitoma | 2 | | Astrocitoma+ | 1 |
| | Tumor neuroendocrino, | 1 | Glandula Adrenal | Neurofibroma* | 1 |
| | inespecífico | 1 | Otros | Schwannoma | 1 |
| | Mixoma+ | 1 | Sentidos especiales (n=16) | | |
| | Mixosarcoma | 1 | Ojos y sus anexos | Tumor del párpado, | 2 |
| | Fibrosarcoma | 1 | | inespecífico | |
| | Histiocitos malignos | 1 | | Tumor del glóbulo ocular, | 2 |
| | Adenoma, inespecífico | 1 | | inespecífico | |
| | Tumor, inespecífico | 26 | | Tumor de la orbita inespecifico | 1 |
| | | | Oído | Adenoma | 1 |
| Digestivo (n=54) | | | | Papiloma+ | 1 |
| | Carcinoma de cel. Escamosas | 3 | | Tumor, inespecífico | 4 |
| | Tumor gingival, inespecífico | 2 | Cabeza | Tumor, inespecífico | 5 |
| Boca | Tumor bucal, inespecífico | 1 | Cavidad abdominal (n=53) | | |
| | Adenocarcinoma | 1 | Abdomen | Leiomioma | 1 |
| | Carcinoma | 1 | | Lipoma / Liposarcoma | 1 |
| Estomago | Tumor pilórico, inespecífico | 1 | | Mesotelioma | 2 |
| | Tumor, inespecífico | 2 | | Carcinoma mesentérico | 1 |
| | Adenocarcinoma+ | 2 | | Carcinoma abdominal | 8 |
| Intestino | Tumor, inespecífico | 1 | | generalizado | |
| | Leiomioma+ | 1 | | Tumor, inespecífico | 40 |
| Ciego | Leiomiomasarcoma+ | 1 | | | |
| Recto | Tumor, inespecífico | 3 | Miselaneos (n=24) | | |
| Año | Carcinoma de cel. Escamosas* | 2 | Localización de tumores | Adenoma | 1 |
| | Tumor, inespecífico | 1 | no especificos | Fibroma | 1 |
| Hígado | Hepatoma | 1 | | Sarcoma | 1 |
| | Carcinoma | 1 | | Carcinoma | 1 |
| | Mielolipoma* | 1 | | Carcinoma | 1 |
| | Tumor, inespecífico | 9 | | Carcinoma | 1 |
| Conducto biliar | Adenoma biliar | 1 | Localización inespecífica | Liposarcoma | 1 |
| | Carcinoma biliar | 1 | de varios tipos de tumores | | 7 |
| Páncreas | Adenoma | 6 | Falta de traducción del | | 10 |
| | Carcinoma | 4 | código de diagnóstico | | |
| | Tumor, inespecífico | 8 | | | |
| *No se comunicó la ubicación del tejido. + Previamente no fue comunicado en hurones. | | | | | |

3.- MATERIALES Y MÉTODOS

El registro de Patología Diagnóstica Veterinaria (empresa dedicada a diagnóstico mediante estudios de patología) se utilizó, para recuperar los bloques de parafina que contienen lesiones que previamente fueron diagnosticadas como neoplasias o lesiones semejantes a neoplasias, durante el periodo comprendido entre los años 2010 a 2014.

Las muestras se recibieron de clínicas particulares que atienden pequeñas especies y animales exóticos, localizadas en el área metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México, cuya información del punto central corresponde a: oeste $100^{\circ}18'39.30''$; norte $25^{\circ}42'38.01''$; altura 520 msnm. El proceso histológico se realizó en su totalidad en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Los estudios de inmunohistoquímica se realizaron tanto en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León como en el Laboratorio de Patología del Hospital San José del Instituto Tecnológico de Monterrey.

De los casos confirmados, las muestras se procesaron por medio de la técnica de histopatología convencional, además se realizaron también tinciones especiales de ziehl-neelsen, giemsa, mucicarmina, ácido peryódico de schiff (PAS) y azul de toluidina, azul alciano y tricrómica de masson de los casos que así lo requieran. También se utilizará la técnica de inmunohistoquímica en los casos en los que sean necesarios y posteriormente se fotografiarán sus características y se

establecerán, conforme a la literatura especializada, aspectos comparativos con patología en otras especies incluyendo humanos.

3.1. Procedimiento histopatológico

Las muestras se trabajaron en bloques de parafina que fueron procesadas convencionalmente. En breve, las muestras fueron fijadas en solución al 10% amortiguada de formol, durante 48h. Después fueron procesadas en histoquinete pasando por diferentes grados de alcohol en orden ascendente con la finalidad de deshidratar las muestras, luego siguieron el aclaramiento en xileno y finalmente se incluyeron en parafina líquida; todo esto bajo el esquema nocturno de proceso (14-16h.) (Heffes y Mullick, 1992)

3.1.1. Procedimiento nocturno en histoquinete

| | |
|------------------------------|--------------|
| Alcohol 80° | 1h. |
| Alcohol 95° (3 cambios) | 1h. cada uno |
| Alcohol absoluto (3 cambios) | 1h. cada uno |
| Xileno (3 cambios) | 1h. cada uno |
| Parafina (3 cambios) | 1h. cada uno |
| Parafina al vacío | 1h. cada uno |

Inclusión

1h.

Una vez que las muestras se encontraban incluidas en parafina, se cortaron en microtomo con un grosor de 4µm. Luego del corte siguió el estiramiento a baño María para posteriormente quitar el exceso de parafina con calor. Una vez finalizado esto, se procedió a la tinción con Hematoxilina & Eosina (H&E), utilizando nuevamente alcohol en diferentes grados en orden decreciente junto con enjuagues en agua destilada (Heffes y Mullick, 1992).

3.1.2. Secuencia del proceso

Xileno (dos cambios)

Alcohol 100% (dos cambios)

Alcohol 95% (dos cambios)

Alcohol 80%

Agua Destilada

Hematoxilina de Mayer

Agua corriente (enjuague)

Agua Destilada

Alcohol 80%

Eosina Floxina

Alcohol 95% (dos cambios)

Alcohol 100% (dos cambios)

Xileno (dos cambios)

Montaje (con resina sintética)

Otras tinciones especiales fueron:

3.2. Procedimiento de Inmunohistoquímica

A las neoplasias en las que se estimó conveniente para confirmar el diagnóstico, se realizaron los estudios de inmunohistoquímica tanto en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León como en el Laboratorio de Patología del Hospital San José del Instituto Tecnológico de Monterrey.

Brevemente, el procedimiento fue como sigue. Primero se procedió a realizar la recuperación antigénica con calor y presión, para posteriormente realizar un bloqueo endógeno con peroxidasa, y así hacer reposos y lavados en solución amortiguada. Luego se utilizó un anticuerpo primario. El anticuerpo secundario vino después y se incluyeron incluyendo lavados en solución amortiguadora entre los pasos de los anticuerpos. Finalmente se procedió al revelado lavando con diaminobencidina y se observaron las laminillas al microscopio hasta que saliera un resultado positivo, se hicieron lavados en agua destilada y los mismos pasos que se realizan para la tinción de H & E a partir de la Hematoxilina hasta el montaje. En todos los casos los anticuerpos primarios

fueron obtenidos de un proveedor convencional (Dako, Comercial Biomédico Ramírez, Monterrey, N.L. Méx.). Estas técnicas se encuentran estandarizadas y se ofrecen como procedimientos rutinarios de diagnóstico en los laboratorios mencionados. Los anticuerpos primarios fueron:

Actina alfa de músculo liso

S-100

Calretinina

Desmina

Vimentina

CD3

CD20

Factor 1 de transcripción tiroideo (TTF1)

Citoqueratina

3.3. Análisis estadístico

El modelo estadístico implementado fue un muestreo simple de proporciones (Scheaffer *et al.*, 2007), con la finalidad de estimar la proporción o porcentaje de incidencia de los diferentes tipos de neoplasias que se presentan cuando un diagnóstico preliminar sugiere algún tipo de neoplasia o lesiones

semejantes a neoplasia. El tamaño de muestra fue determinado mediante la ecuación: $n = \frac{z^2 pq}{d^2}$ en donde z es el valor tabulado de la distribución normal estándar para una confiabilidad de 95% en la estimación por intervalo (1.96), p es la proporción la cual fue de 50%, q es 1 – p y d es la precisión la cual fue de .29, entonces tomando en cuenta todos estos valores se determinó el tamaño de la muestra, siendo esta de 11 hurones.

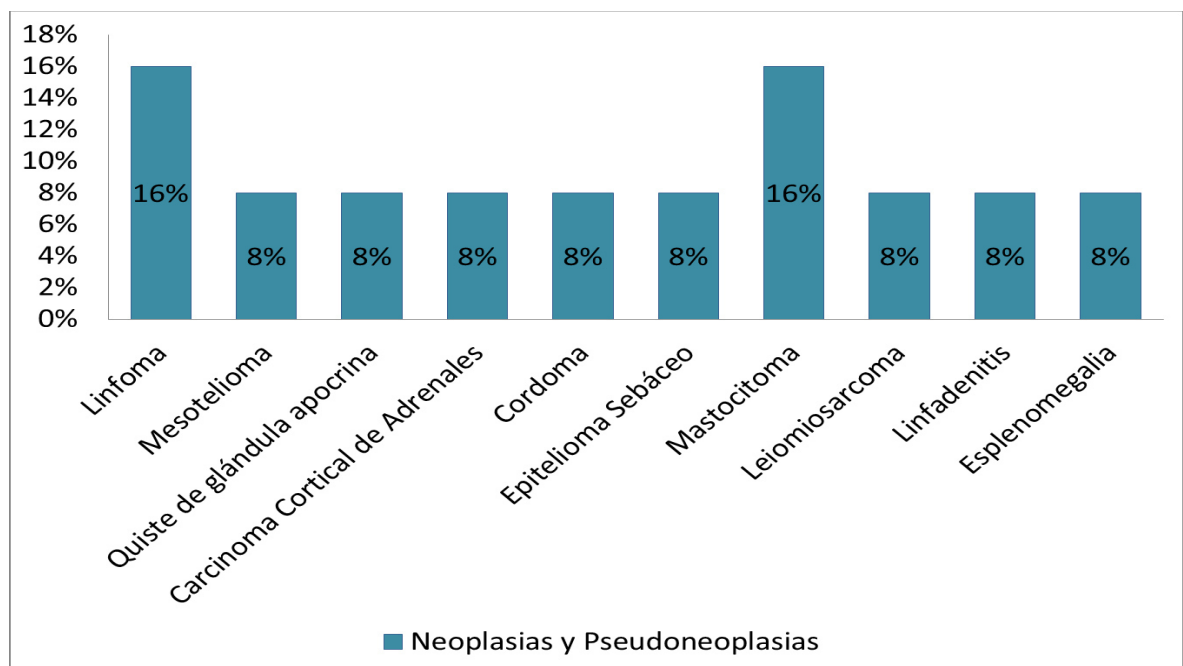
4.- RESULTADOS

4.1. Resultados del muestreo simple de proporciones

Los análisis histopatológicos revelaron siete tipos diferentes de neoplasias en los 11 animales con sospecha de neoplasia. Las neoplasias más frecuentes fueron el mastocitoma (2/12) y el linfoma (2/12), ambos con una proporción de 0.16, le siguieron el cordoma condroide, el epiteloma sebáceo, el mesotelioma, el leiomiomasarcoma y el carcinoma cortical de adrenales (1/12) cada uno con una proporción de 0.08. Las pseudoneoplasias fueron quiste de glándula apócrina (1/12) en sistema tegumentario, esplenomegalia (1/12) y linfadenitis (1/12) en el sistema hemolinfático, teniendo una proporción cada pseudoneoplasia de 0.08.

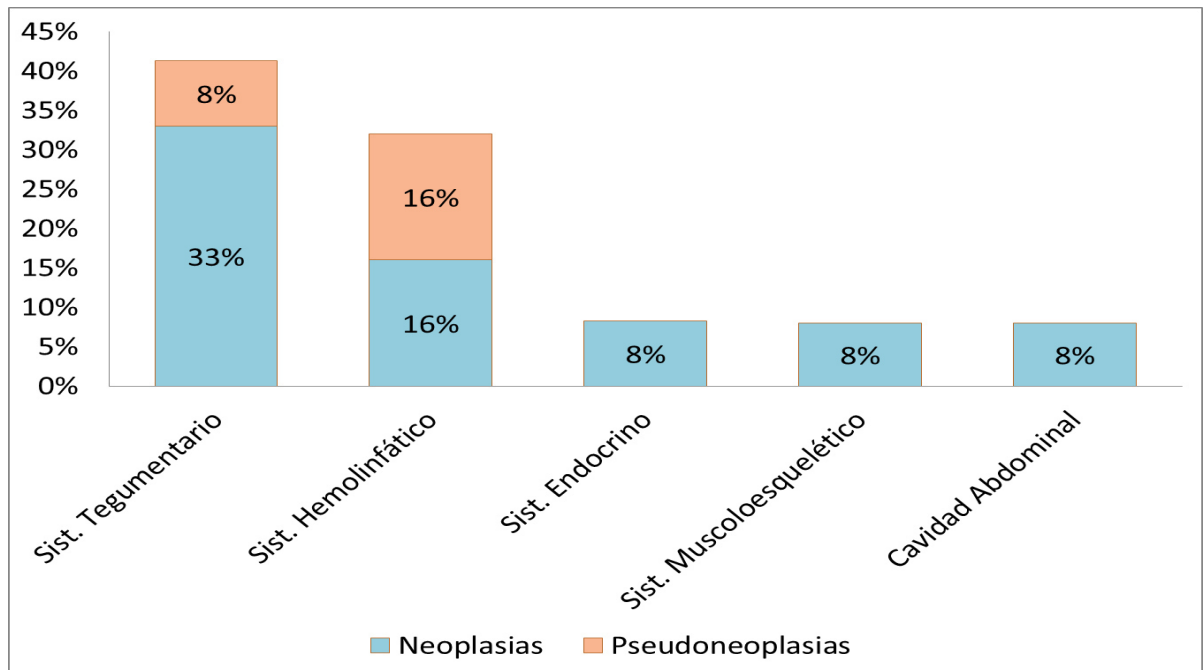
En cuanto a los sistemas donde se presentaron las neoplasias y pseudoneoplasias, el de mayor incidencia fue el sistema tegumentario en donde se presentaron 4 neoplasias (4/12) con una proporción de 0.33 y 1 pseudoneoplasia (1/12) con una proporción de 0.08, el siguiente fue el Sistema Hemolinfático en donde se presentaron 2 neoplasias (2/12) con una proporción de 0.16 y 2 pseudoneoplasias (2/12) con una proporción de 0.16, tanto como el sistema endocrino, musculo esquelético y cavidad abdominal presentaron (1 /12) caso teniendo como proporción cada uno de 0.083. De acuerdo con estos resultados, no existe una neoplasia prevaleciente en la muestra estudiada, sin embargo se encontró que el sistema tegumentario presentó una mayor incidencia.

La Gráfica 1 muestra los diferentes tipos de neoplasias y pseudoneoplasias encontradas, así como el porcentaje de incidencia. Los más frecuentes fueron linfoma y mastocitoma mientras que todos los demás se registraron una sola vez. Cabe señalar la concurrencia de dos lesiones una neoplásica y la otra pseudoneoplásica en un caso.



Gráfica 1. Porcentaje de neoplasias y pseudonoplasias encontradas en el estudio.

La gráfica 2 presentan los diferentes sistemas afectados por neoplasias y pseudoneoplasias que se registraron en el presente trabajo. Los valores se han transformado en porcentajes. Nótese que los más frecuentemente afectados fueron el sistema tegumentario y el hemolinfático que todos los demás se registraron afectados una sola vez. El color diferente tanto en sistema hematopoyético como en tegumentario corresponde a lesiones pseudoneoplásicas. Cabe señalar la concurrencia de dos lesiones una neoplásica y la otra pseudoneoplásica en un caso.



Gráfica 2. Porcentaje de sistemas afectados por neoplasias y pseudoneoplasias

4.2. Casos clínicos

En la recolección de las muestras tumorales se agregó a cada una la anamnesis correspondiente a cada caso para su diagnóstico. De las muestras recolectadas se llevó a cabo la histopatología con su interpretación de cada muestra; así mismo, en los casos que así lo requirió la realización de su inmunohistoquímica. Cabe señalar que en el caso 10 hay concurrencia de dos lesiones. Una pseudoneoplasia por la que fue referido el animal y diagnosticada como quiste de glándulas apócrinas y otra lesión adjunta que fue reconocida microscópicamente y que correspondió a un tumor de células cebadas en regresión. Se anexa la imagen de cada uno de los hallazgos encontrados en cada caso.

Caso 1 (PDV 10-13)

Anamnesis

Hembra castrada de 1 año de edad, la propietaria comenta que se encuentra deprimida, inapetente y con presencia de diarrea. En el examen clínico el animal mostro todas las constantes normales y una moderada emaciación, sin embrago, a la palpación abdominal se determinó la presencia de una masa firme, móvil, de bordes redondeados y dolorosa de aprox. 2.5 cm de diámetro, localizada en la primera porción de intestino. Con base en las alteraciones encontradas en el examen clínico se estableció como diagnóstico presuntivo: obstrucción por cuerpo extraño. En el estudio radiológico se confirmó la presencia de una estructura radio opaca ventral a los riñones.

Se realizó una cirugía para retirar el cuerpo extraño y se encontró que se trataba de una masa de tejido (y no de un cuerpo extraño). La masa se asocia con estructuras circundantes incluyendo páncreas y ganglios linfáticos mesentéricos. Debido a lo anterior no puede realizarse la escisión completa y se toma una biopsia para histopatología. Por lo tanto el clínico estableció que el diagnóstico presuntivo era linfadenitis (mesentérica) o linfoma.

Características macroscópicas

Se reciben dos pequeñas muestras (3 y 1 mm) de un tejido pálido, firme, finamente nodular. Las muestras se seccionan en su totalidad y se procesan convencionalmente deshidratándose en concentraciones ascendentes de alcohol, incluyéndose en parafina y seccionándose a 4 µm para teñirse con H&E y PAS.

Características microscópicas

Se observa un tejido linfoide, probablemente ganglios linfáticos, con apenas remanentes de la arquitectura folicular, la cual se ha reemplazado por la formación de múltiples granulomas y extensas zonas de necrosis caseosa. Asimismo, hay áreas con una intensa proliferación de tejido conectivo fibroso y neovascularización. Los granulomas están compuestos predominantemente por neutrófilos y macrófagos activos epitelioides pero no se apreciaron células gigantes. En su mayoría los piogranulomas muestran necrosis caseosa sin participación bacteriana, la formación de la cápsula es pobre pero hay zonas con amplia vascularización. En algunas zonas los vasos sanguíneos adyacentes muestran cambios proliferativos en su íntima y ocasional infiltrado de neutrófilos. (Figura 1.1).

Diagnóstico Morfológico

Ganglio linfático mesentérico, linfadenitis piogranulomatosa con extensas áreas de necrosis, severa, crónica multifocal-coalescente con vasculitis.

Comentarios

La lesión guarda una estrecha compatibilidad con un cuadro patológico del hurón denominado, Enfermedad Sistémica Granulomatosa Similar a la Peritonitis Infecciosa Felina (Garner *et al.*, 2008). La enfermedad es progresiva y fatal.

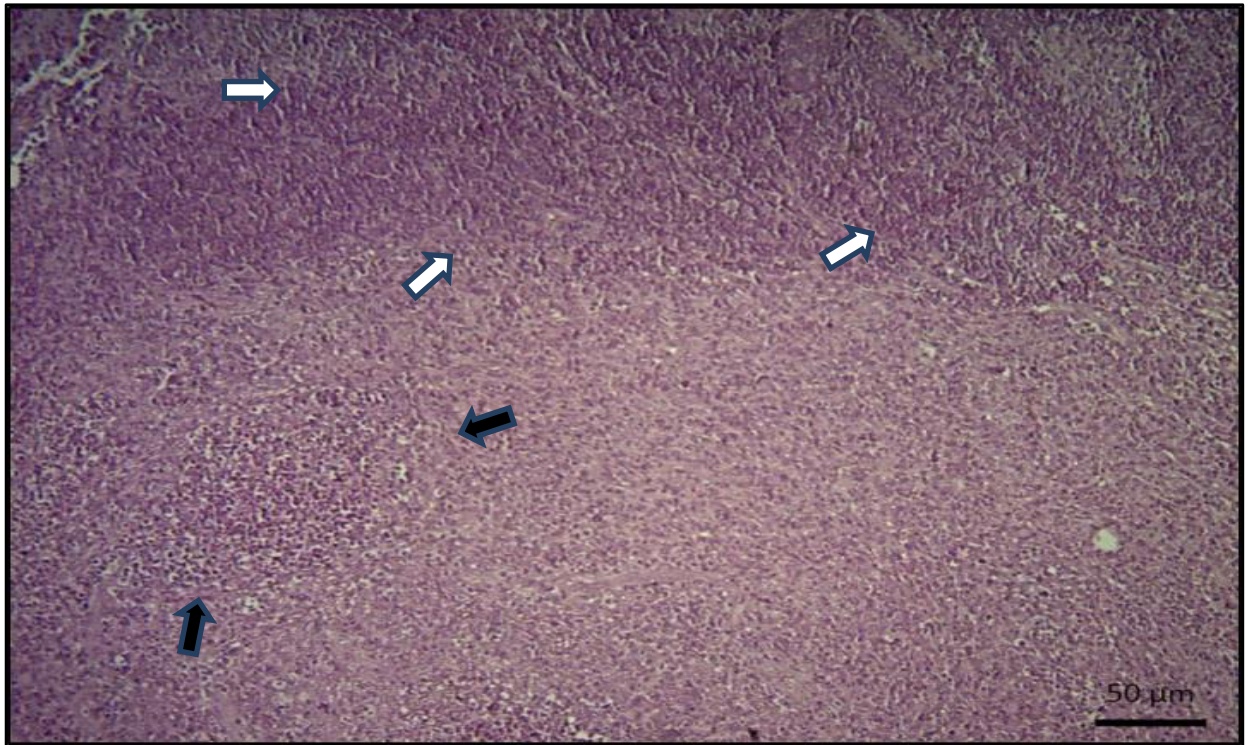


Figura 1. Tejido linfoide en mesenterio de hurón.

Se observa una extensa infiltración de linfocitos y células plasmáticas que se apartan de la arquitectura normal de nódulo linfático. No obstante en corteza hay aún remanentes de folículos linfoides (Flechas blancas). En médula y zona paracortical el infiltrado también se acompaña de neutrófilos eventualmente asociados con zonas de necrosis (flechas negras). Los macrófagos activos son muy numerosos. Linfadenitis piogranulomatosa (H&E; barra: 50 μ m).

Caso 2 (PDV 10-36)

Anamnesis

Macho castrado de 4 años de edad, al examen físico se reconoció una estructura redonda en el abdomen y con presencia de dolor. En las radiografías se observó estructuras a nivel del riñón izquierdo. Se realizó laparotomía exploratoria retirando el riñón en su totalidad.

Características Macroscópicas

Se recibió en formalina al 10% un riñón presentando nódulos coalescentes de color pálido. Estas lesiones fueron de tamaño variable, aproximadamente de 2 a 4 cm. Las lesiones se extendían en parénquima renal involucrando corteza y médula. Además se recibió un tejido adyacente aparentemente cápsula renal y uréter correspondiente. Se realizaron dos cortes completos del riñón y las demás estructuras para procesarse rutinariamente y teñirse con H&E.

Características microscópicas

En el riñón se apreció una extensa infiltración multinodular coalescente de aspecto sólido que distorsiona la arquitectura renal, este infiltrado abarca tanto corteza como médula renal y también hay extensas áreas de necrosis. En la aparente cápsula se presenta el mismo infiltrado y lo mismo en el uréter correspondiente. Las células infiltrantes son linfocitos grandes neoplásicos que toman una forma elíptica y ocasionalmente poligonal con núcleo abierto granular y nucléolo prominente. Además, algunas de estas células muestran también núcleos

arriñonados. No es raro encontrar células binucleadas y en mitosis con figuras aberrantes. La cantidad de citoplasma es variable y en algunas células es abundante granular y eosinófilo. Entremezclados o bordeando las células tumorales se reconocen linfocitos, células plasmáticas y numerosos macrófagos activos. Otros cambios incluyen descamación epitelial obliterando túbulos colectores y ocasional mineralización (Figuras 2.1 - 2.4).

Diagnóstico

Linfoma maligno (Linfoblástico)

Comentarios

Se trata de un tumor maligno que seguramente se encuentra ya diseminado. Estas neoplasias son agresivas y no son raras en el hurón. El pronóstico es desfavorable.



Figura 2.1. Riñón.

Se aprecia parénquima renal aparentemente normal con esta magnificación; sin embargo, en la parte superior de la figura (flechas) hay tejido linfoide neoplásico infiltrante que distorsiona la arquitectura normal del órgano. Linfoma renal (H&E; barra: 50 μ m).

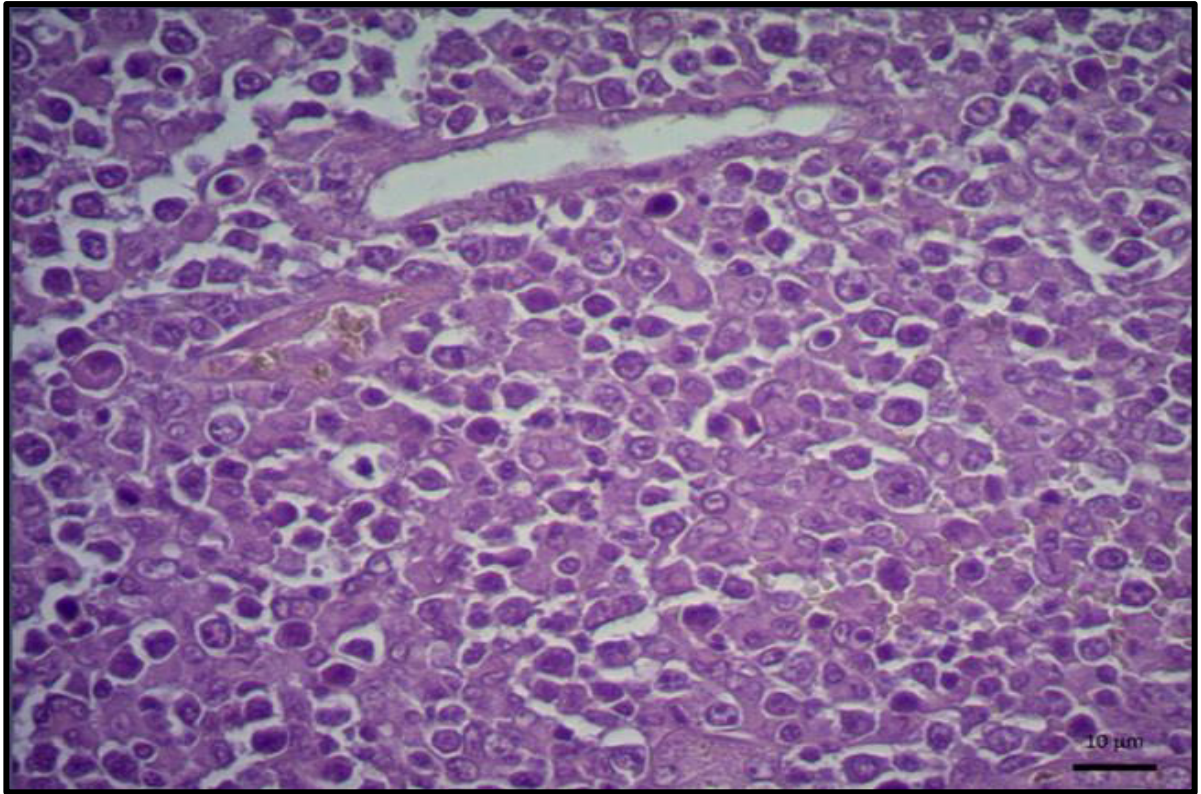


Figura 2.2. Riñón.

Se aprecia con mayor aumento la intensa proliferación de linfocitos neoplásicos. Nótese el pleomorfismo la citomegalia y kariomegalia. No se reconocen estructuras de riñón. Linfoma renal (H&E; barra: 10 μm).

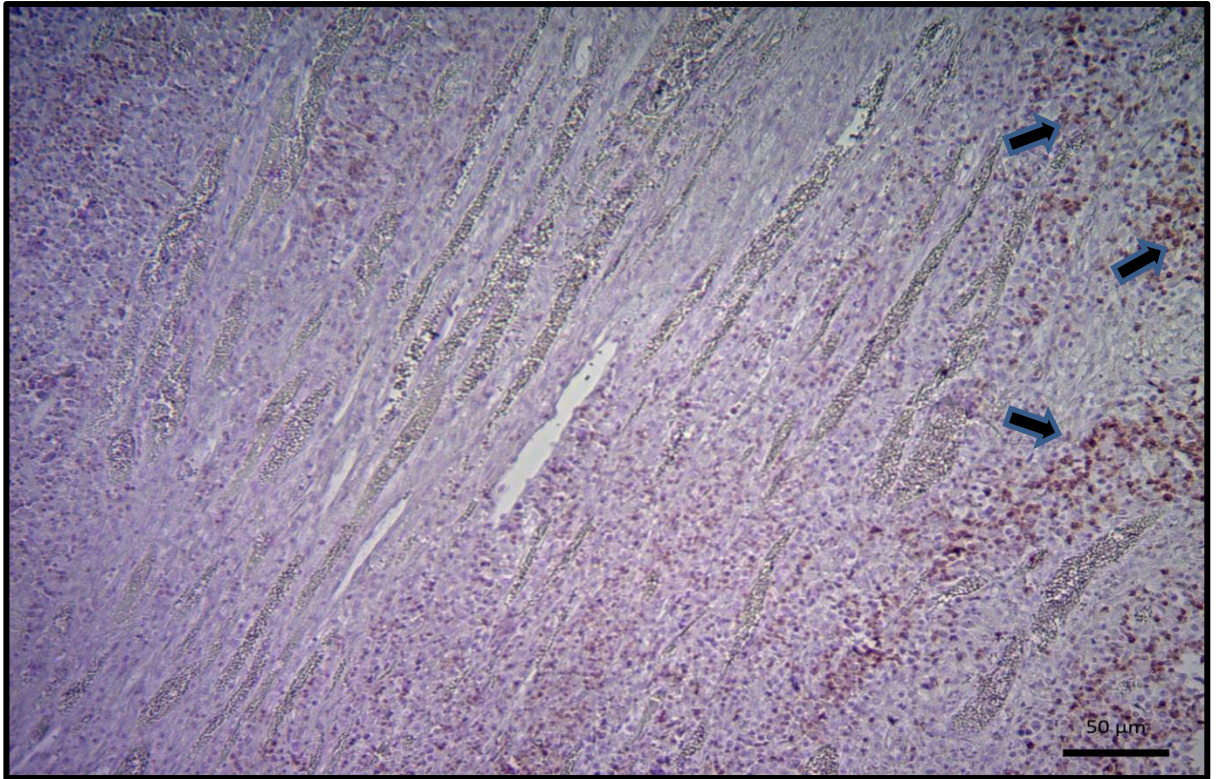


Figura 2.3. Riñón.

Se aprecia inmunorreactividad en un grupo de células neoplásicas (flechas)
(Marcador CD3 inmunohistoquímica). Linfoma renal (H&E; barra: 50 μm).

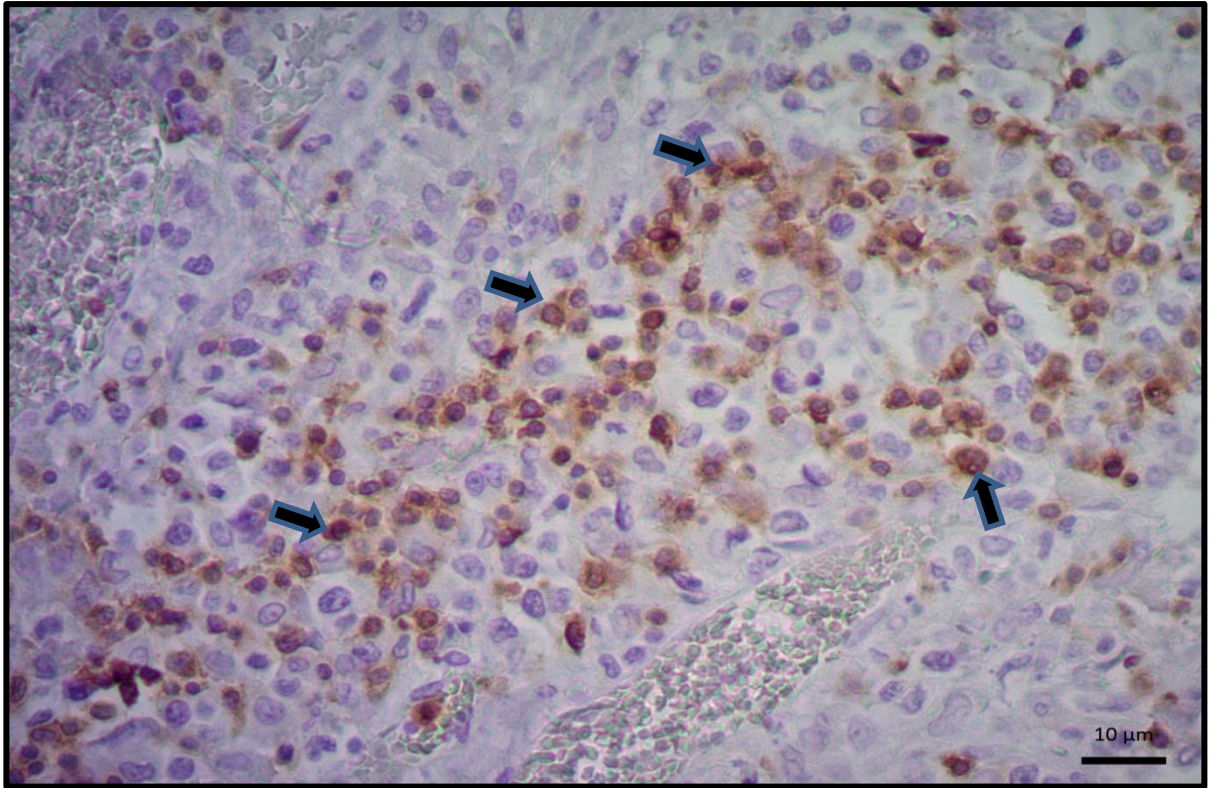


Figura 2.4. Riñón.

Se demuestra con mayor aumento la inmunorreactividad de un grupo de linfocitos neoplásicos (flechas) (Marcador CD3 inmunohistoquímica. Linfoma renal (barra: 10 μm).

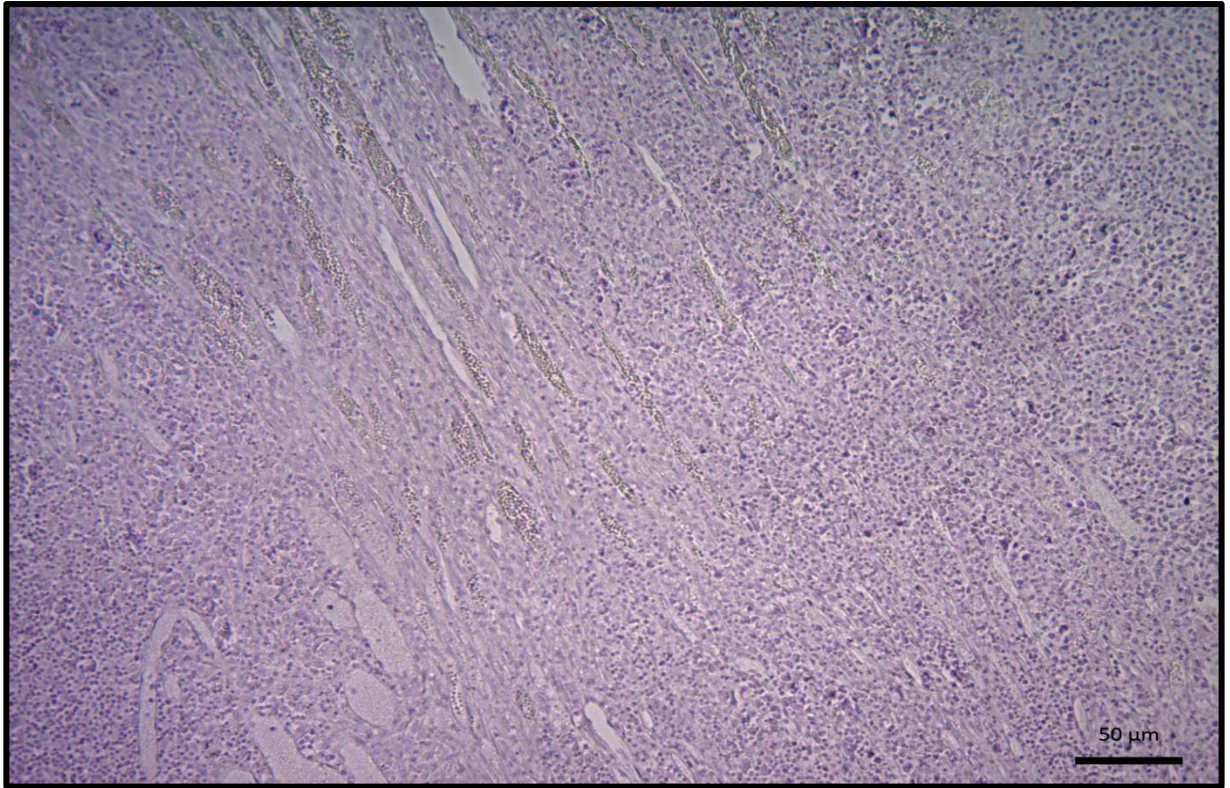


Figura 2.5. Riñón.

Se observa la inmunorreactividad de los linfocitos neoplásicos es negativa (Marcador CD20). Inmunohistoquímica negativa. Linfoma renal (barra: 50 μm).

Caso 3 (PDV 11-03)

Anamnesis

Macho de 5 años, el cual presenta una masa en el área del cuello la cual ha crecido paulatinamente desde hace 3 meses. En el informe radiográfico se encontró en la proyección Lateral izquierda-lateral derecha del área del cuello, una masa de aproximadamente 4cm de largo por 2 cm de ancho con mineralización difusa al centro de la masa, la proyección ventro-dorsal del cuello corrobora lo anterior. Se optó por realizar una cirugía para extraer la masa y enviarla al laboratorio de patología.

Características macroscópicas

Se recibe una masa multinodular sólida extirpada quirúrgicamente de la región sublaringea hacia la parte proximal de tráquea que provoca asimetría en la región, localizada con mayor proyección hacia el lado izquierdo. La masa presenta nodulaciones irregulares de tamaños variables y coalescentes. En su totalidad la masa mide 3 cm de largo por 2 cm de ancho y 2 cm de alto. Al corte presenta una zona central mineralizada. El aspecto es liso y brillante de color blanquecino a grisáceo haciéndose más evidente la multilobulación. La textura es blanda y ligeramente mucinosa. Se procesan dos secciones completas. El proceso fue rutinario con inclusión en parafina y tinción de H&E.

Características microscópicas

La masa corresponde a una neoplasia heterogénea con múltiples componentes tisulares. Se aprecia bien delimitada y en su mayoría encapsulada. Los componentes son: células oblongas o poligonales con citoplasma extensamente vacuolado y en menor proporción, células con citoplasma finamente vacuolado. Estas células muestran diferenciación adiposa en la mayor parte del tumor (posteriormente se confirmó que se trataba de células fisalíforas). Además, hay extensa matriz colágena entreverada entre estas células. En algunas zonas se reconoce inclusive una diferenciación de cartílago y tejido óseo parcialmente diferenciado, todos estos elementos ocurren en diferentes zonas con participación preponderante del componente celular vacuolado. Ocasionalmente estas células vacuoladas coinciden en pequeños conglomerados bordeados por bandas de colágena con otras células pequeñas de citoplasma basofílico y aparentemente embebidas en una matriz mucinosa que abruptamente mineraliza o forma trabéculas de colágena como ya se describió. Se asume que estas células constituyen el origen de la neoplasia. Ocasionalmente estas células presentan varios núcleos (multinucleadas) con aspecto megacariocítico. Y por último, en algunas zonas demuestran un arreglo hemangioendotelial. No se apreciaron mitosis pero sus núcleos son altamente pleomórficos y muestran formas bizarras en su cromatina. Otros componentes en el tumor son zonas de hemorragia, necrosis y zonas de calcificación (Figuras 3.1 - 3.3).

Diagnóstico

Cordoma condroide

Comentarios

Esta neoplasia es muy poco frecuente encontrarla en el área del cuello por eso al principio se pensó que podía ser un tumor tiroideo, pero con la realización de la Inmunohistoquímica se obtuvo como diagnóstico un cordoma condroide (Figuras 3.4 - 3.10).

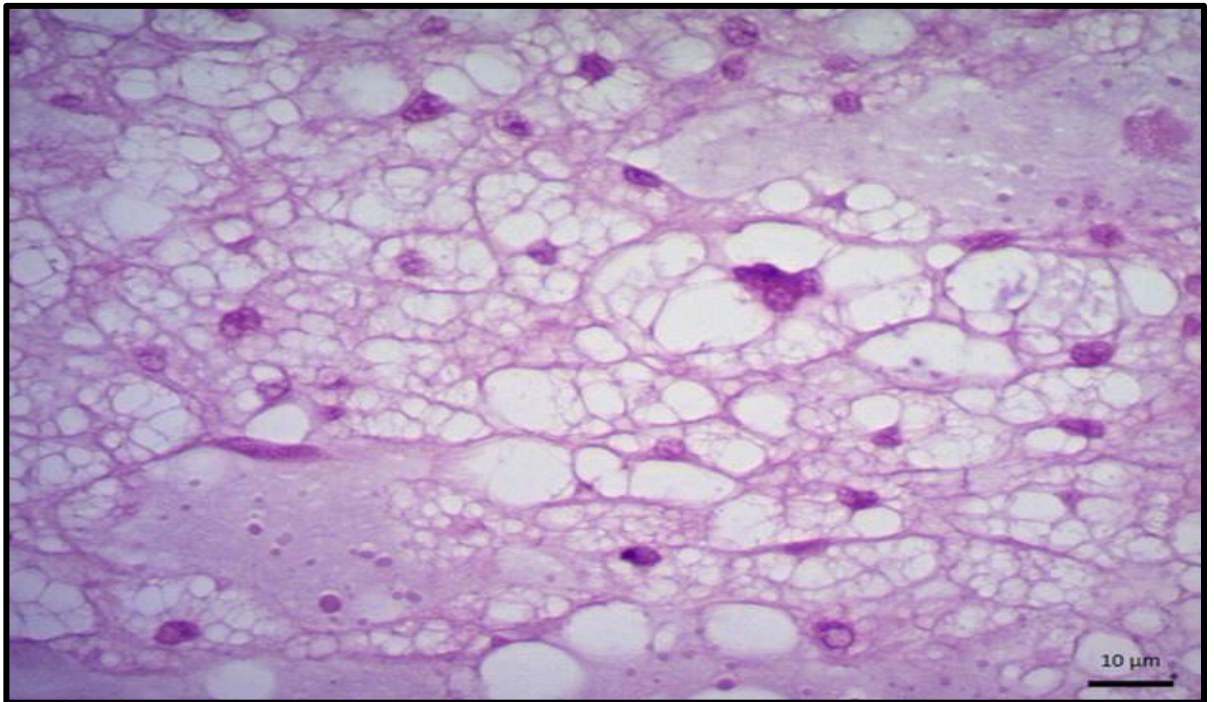


Figura 3.1. Masa en región del cuello ventral izquierda adyacente a laringe.

Se aprecia un conglomerado de células de aspecto vacuolado que coalescen, embebidas en una matriz mixoide. Células fisalíforas en un cordoma (H&E; barra: 10 μm).

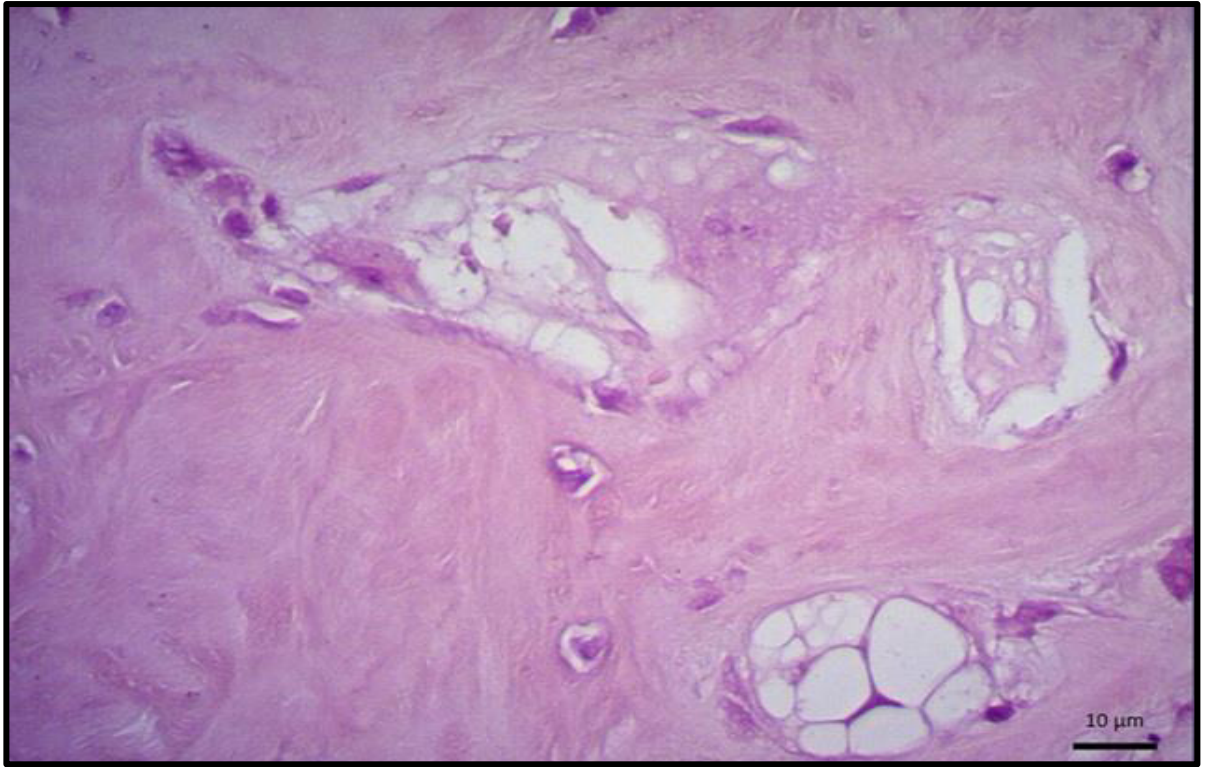


Figura 3.2. Masa en región del cuello ventral izquierda aledaña a laringe.

Se aprecia un depósito de tejido óseo bien diferenciado en algunas zonas de este tumor. También hay células fisalíforas, cordoma condroide barra: 10 μm). (H&E; barra: 10 μm).

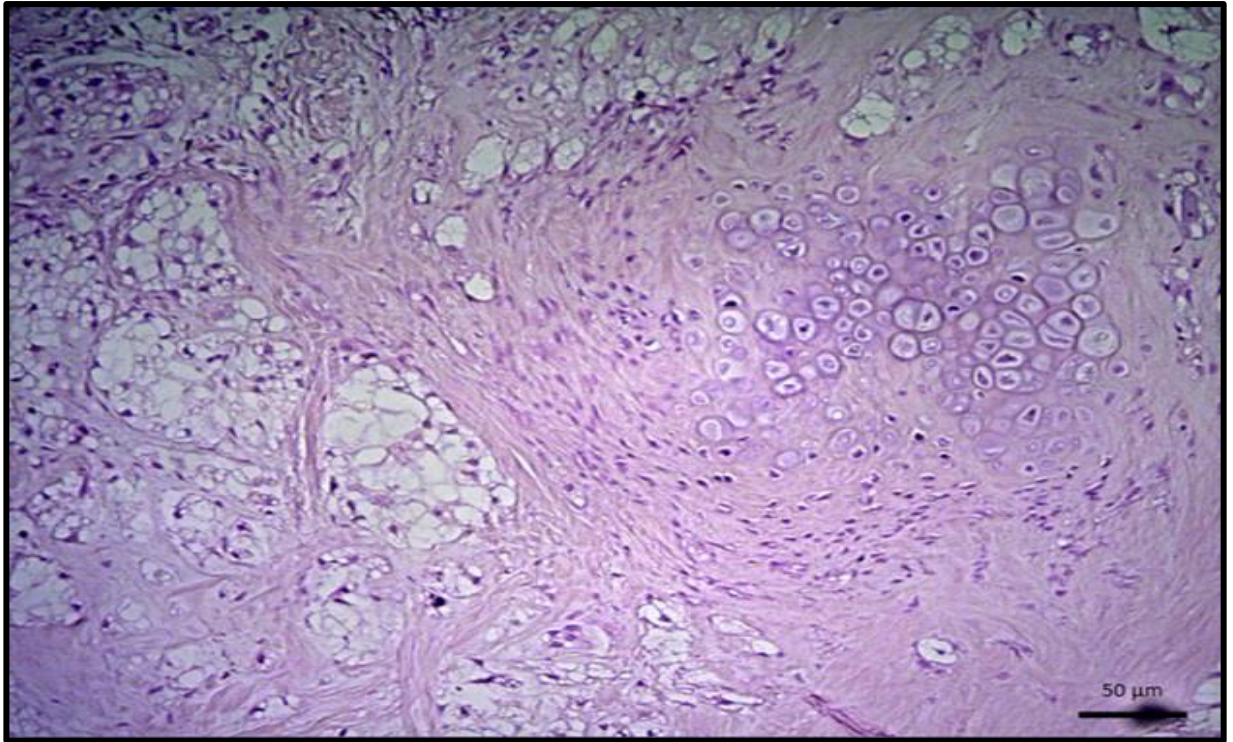


Figura 3.3. Masa en región del cuello ventral izquierda adyacente a laringe.

Se aprecia un conglomerado de células de aspecto vacuolado que coalescen, embebidas en una matriz mixoide (Células fisalíforas). También hay depósito condroide en osificación en un cordoma condroide (H&E; barra: 50 μm).

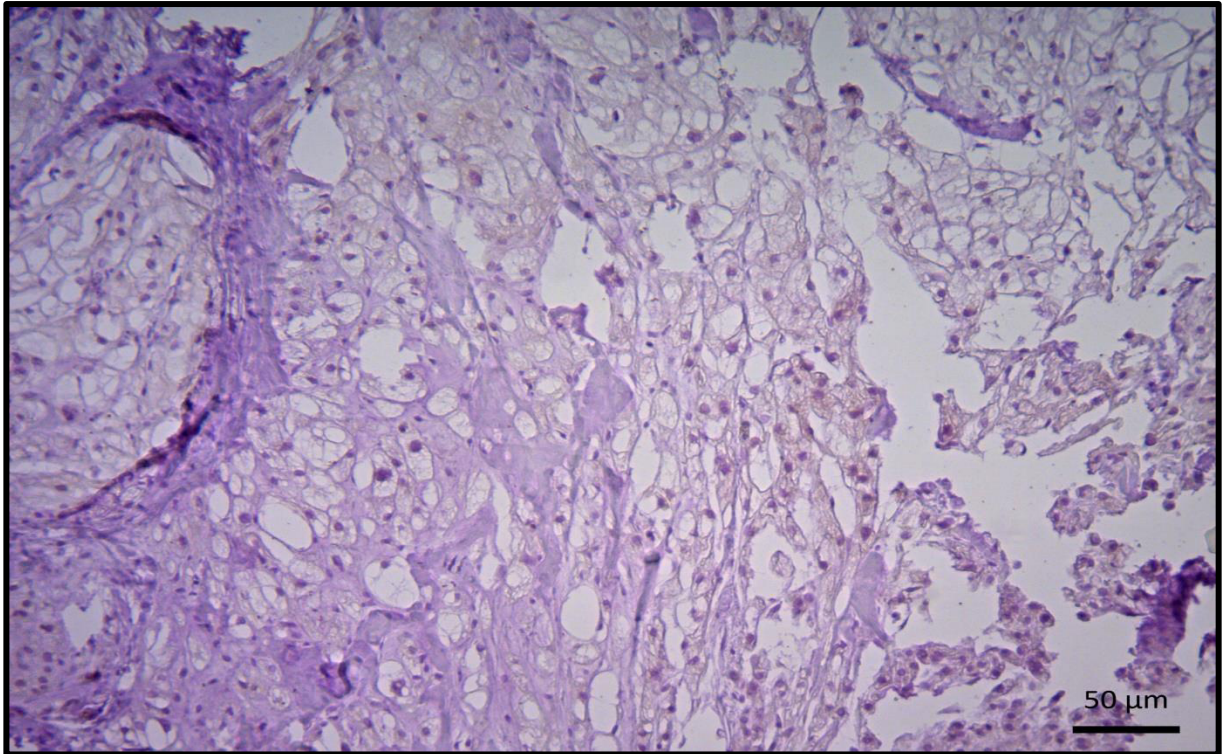


Figura 3.4. Masa en región del cuello ventral izquierda adyacente a laringe.

Ausencia de inmunorreactividad a TTF-1, marcador de células tiroideas. Inmunohistoquímica negativa, cordoma condroide. Esta prueba descartó que se tratara de una estructura neoplásica tiroidea (barra: 50 μm).

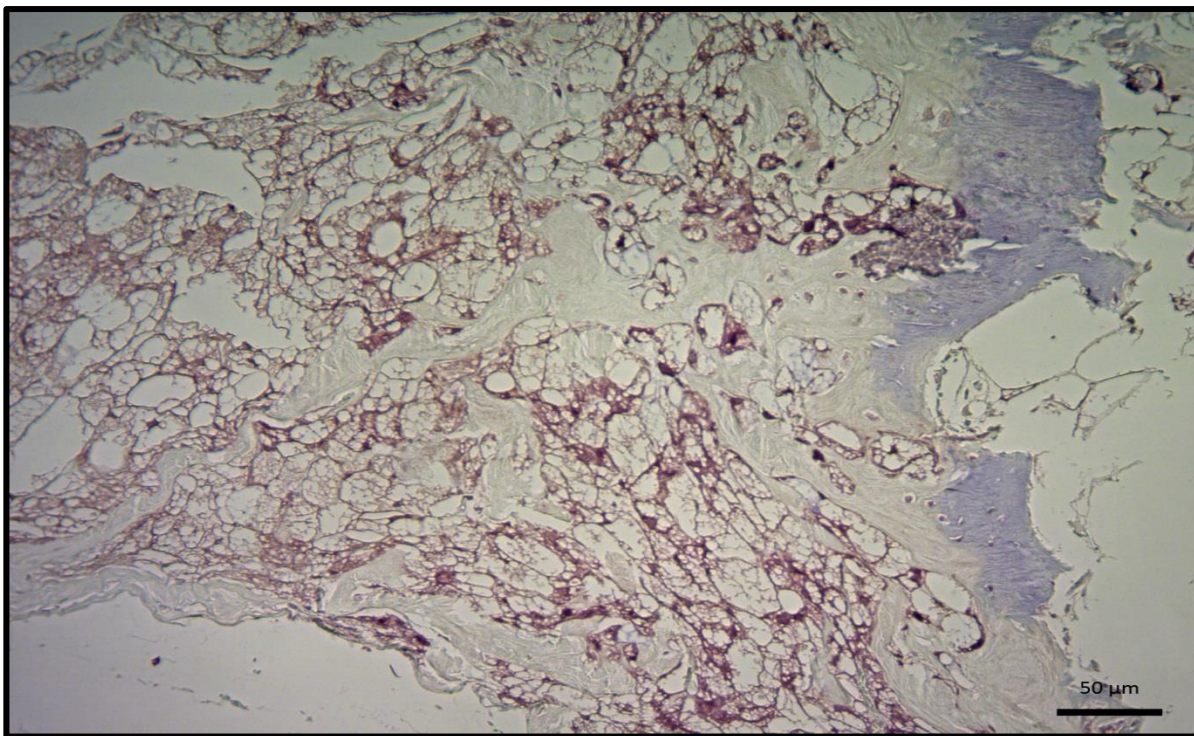


Figura 3.5. Masa en región del cuello ventral izquierda adyacente a laringe.

Inmunorreactividad a S-100 de las células fisalíforas. Inmunohistoquímica S-100 positiva cordoma condroide (barra: 50 μm).

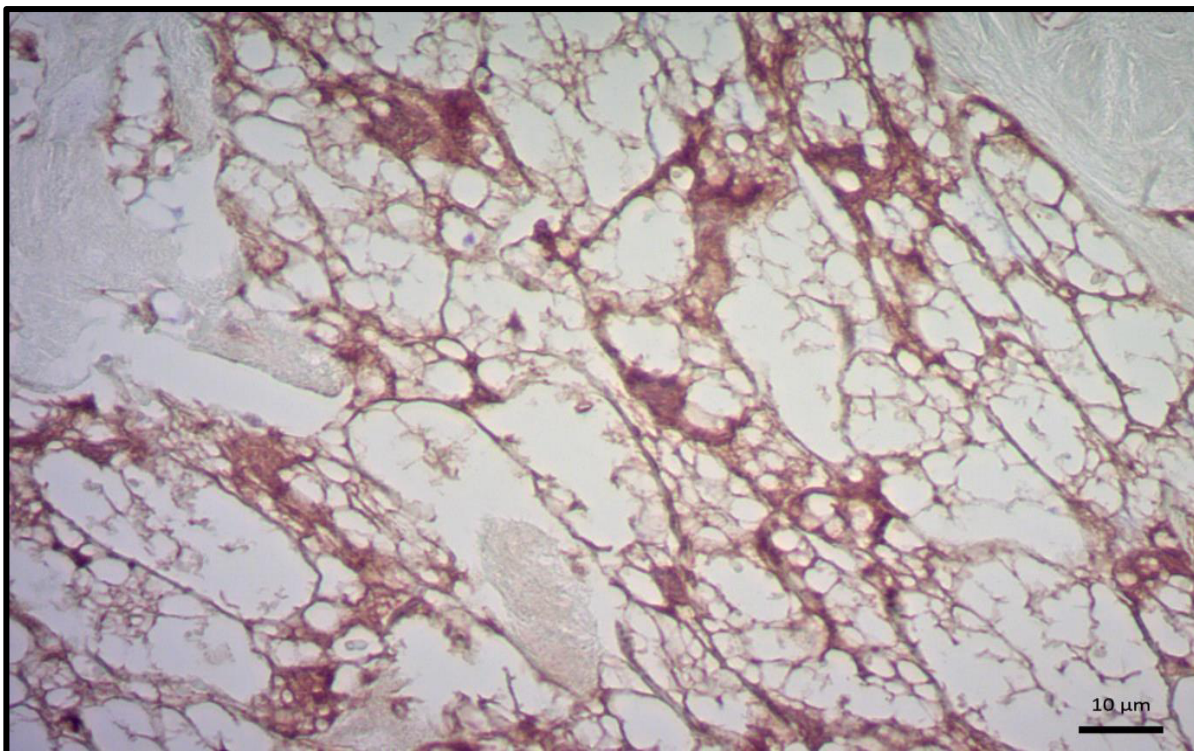


Figura 3.6. Masa en región del cuello ventral izquierda adyacente a laringe.

Con mayor aumento, inmunoreactividad a S-100 de las células fisalíforas.

Inmunohistoquímica S-100 positiva cordoma condroide (barra: 10 μm).

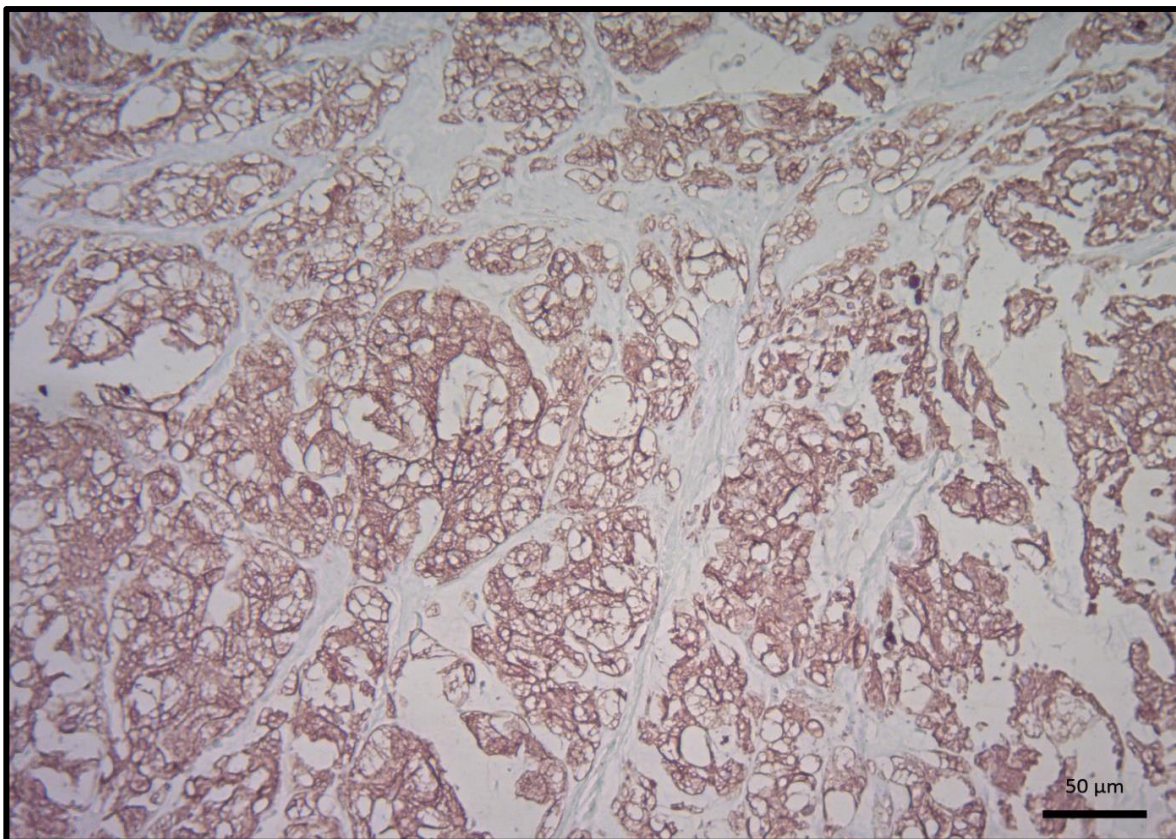


Figura 3.7. Masa en región del cuello ventral izquierda adyacente a laringe.

Inmunorreactividad a citoqueratina de las células fisalíforas.

Inmunohistoquímica citoqueratina positiva, cordoma condroide (barra: 50 μm).

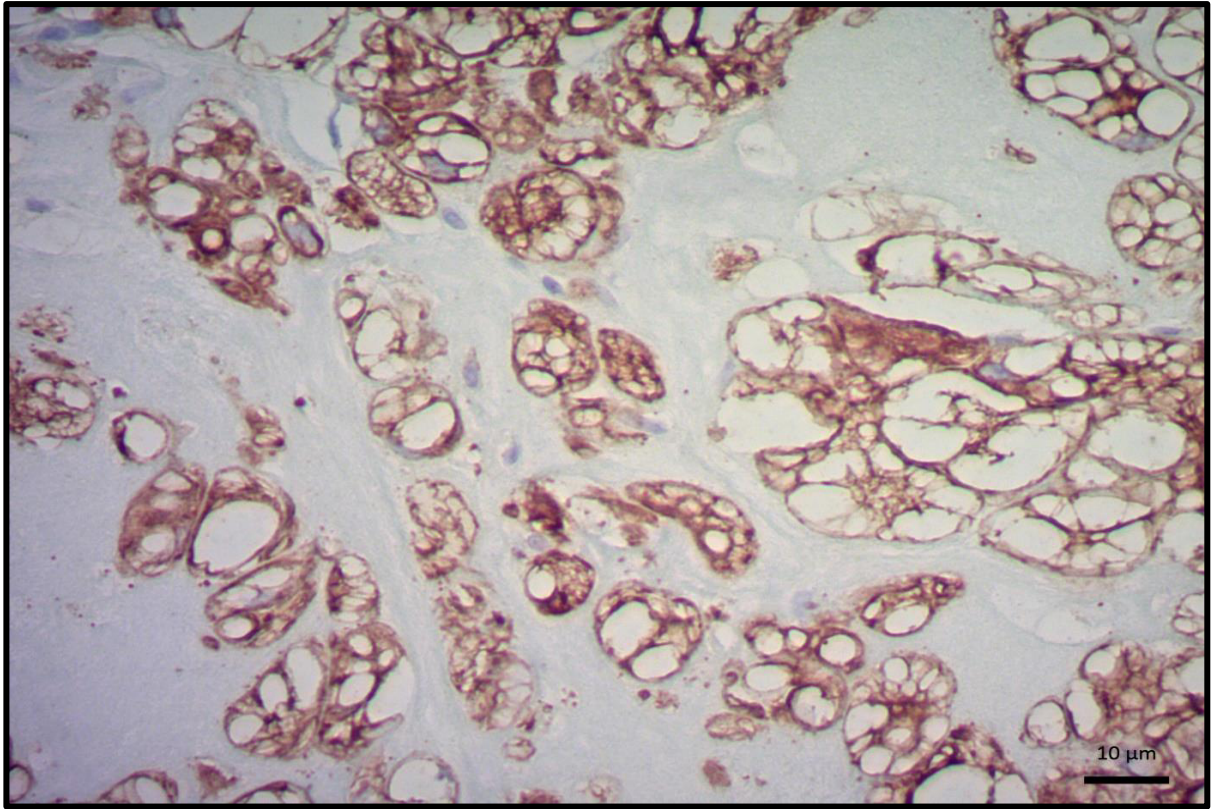


Figura 3.8. Masa en región del cuello ventral izquierda adedaña a laringe.

Detalle con mayor aumento de la Inmunorreactividad a citoqueratina de las células fisalíforas. Inmunohistoquímica citoqueratina positiva, cordoma condroide (barra: 10 μ m).

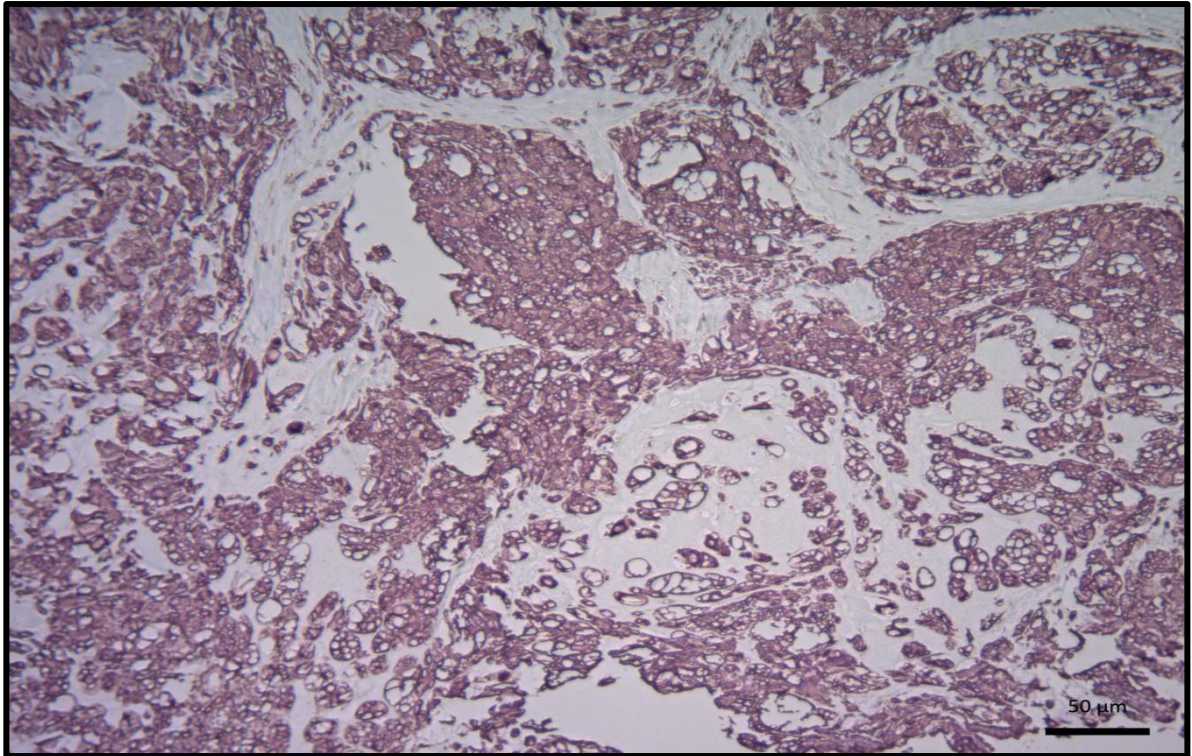


Figura 3.9. Masa en región del cuello ventral izquierda adedaña a laringe.

Inmunorreactividad a vimentina de las células fisalíforas.

Inmunohistoquímica vimentina positiva, cordoma condroide (barra: 50 μm).

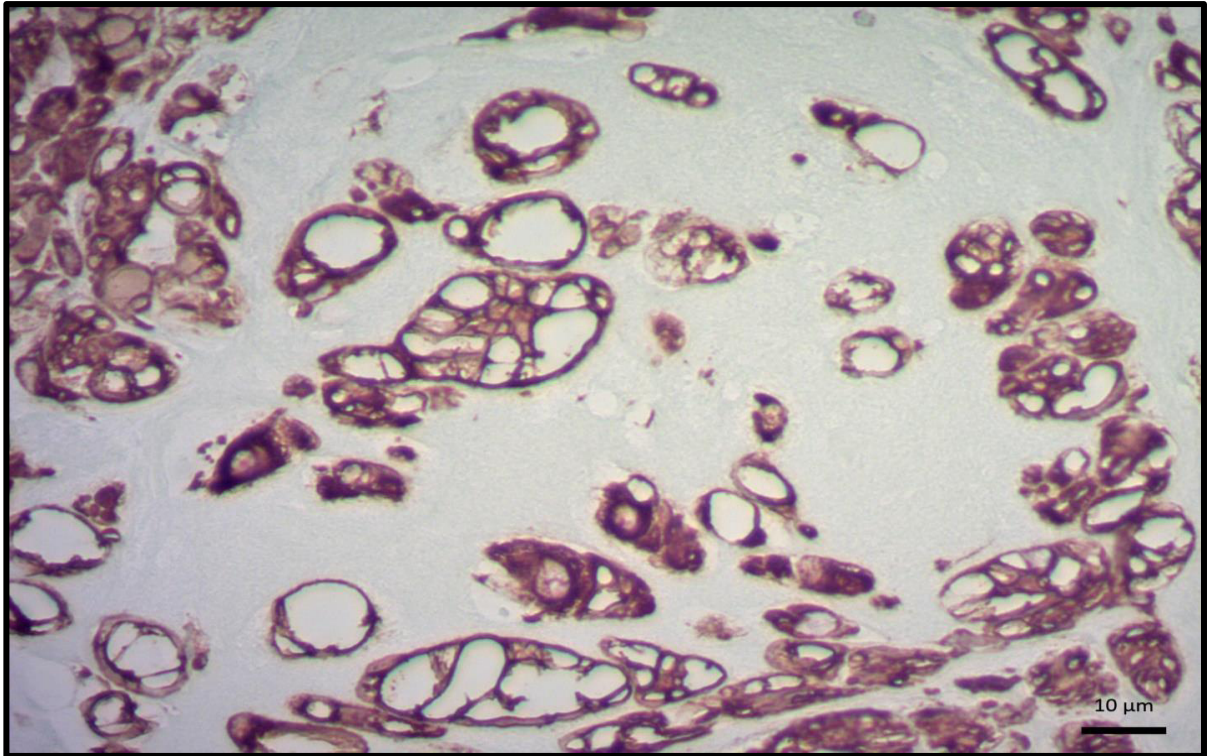


Figura 3.10. Masa en región del cuello ventral izquierda adyacente a laringe.

Detalle con mayor aumento de la Inmunorreactividad a vimentina de las células fisalíforas. Inmunohistoquímica vimentina positiva, cordoma condroide (barra: 10 μm).

Caso 4 (PDV 11-28)

Anamnesis

Hembra castrada de 3 años de edad, la cual presenta sarpullido y prurito constante, el cual fue tratado en varias ocasiones y no se vio una notoria mejoría, también presentaba varias masas, de las cuales se le extirparon dos, una de ellas la más grande fue extraída de la parte interna del miembro izquierdo, de aprox. 0.3 cm diámetro, la masa era suave, móvil, no dolorosa con bordes regulares, la otra masa tenía las mismas características pero era más pequeña y estaba situada en el área de la cruz.

Características macroscópicas

Se reciben dos lesiones nodulares cubiertas de piel, la más grande casi ovoide de 0.5 cm y la pequeña de 0.3 cm de diámetro. Al corte, ambas son firmes, parecen pálidas y uniformes. Se incluyen en su totalidad para proceso histológico convencional y su inclusión en parafina; secciones de 4 µm de espesor y tinciones de H&E y Giemsa.

Características microscópicas

Se trata de neoplasias sólidas y muy celulares compuestas por células cuboidales grandes con morfología histiocítica en ambas muestras. En la neoplasia más grande las células tumorales alcanzan casi el estrato basal de epidermis; en la neoplasia pequeña las células tumorales están delimitadas en dermis profunda e hipodermis. Las células neoplásicas en ambas son poligonales

cuboidales o bien ovoides cuando se encuentran aisladas, con núcleo grande vacuolado o granular y nucléolo discernible, no se reconocieron mitosis. El citoplasma es basófilo y en la mayoría pueden distinguirse pequeños gránulos. Las células forman pequeños conglomerados y en algunas zonas cordones bien definidos, el estroma es escaso y forma trabéculas de tejido conectivo. Las neoplasias están limitadas pero no hay una cápsula definida. La presencia de eosinófilos es escasa. Ocasionalmente se aprecian zonas de necrosis que involucra bandas de colágena, en epidermis hay engrosamiento del estrato córneo sin retención de núcleos. Las estructuras foliculares anexas se encuentran atrofiadas (Figuras 4.1 - 4.3).

Diagnóstico

Tumor de células cebadas (mastocitoma) multicéntrico con presencia de hiperqueratosis ortoqueratósica.

Comentarios

En este caso el mastocitoma concuerda más con las neoplasias del gato que con los del perro. Su comportamiento es benigno; sin embargo, al tratarse de un tumor multicéntrico se recomienda la revisión constante del paciente.

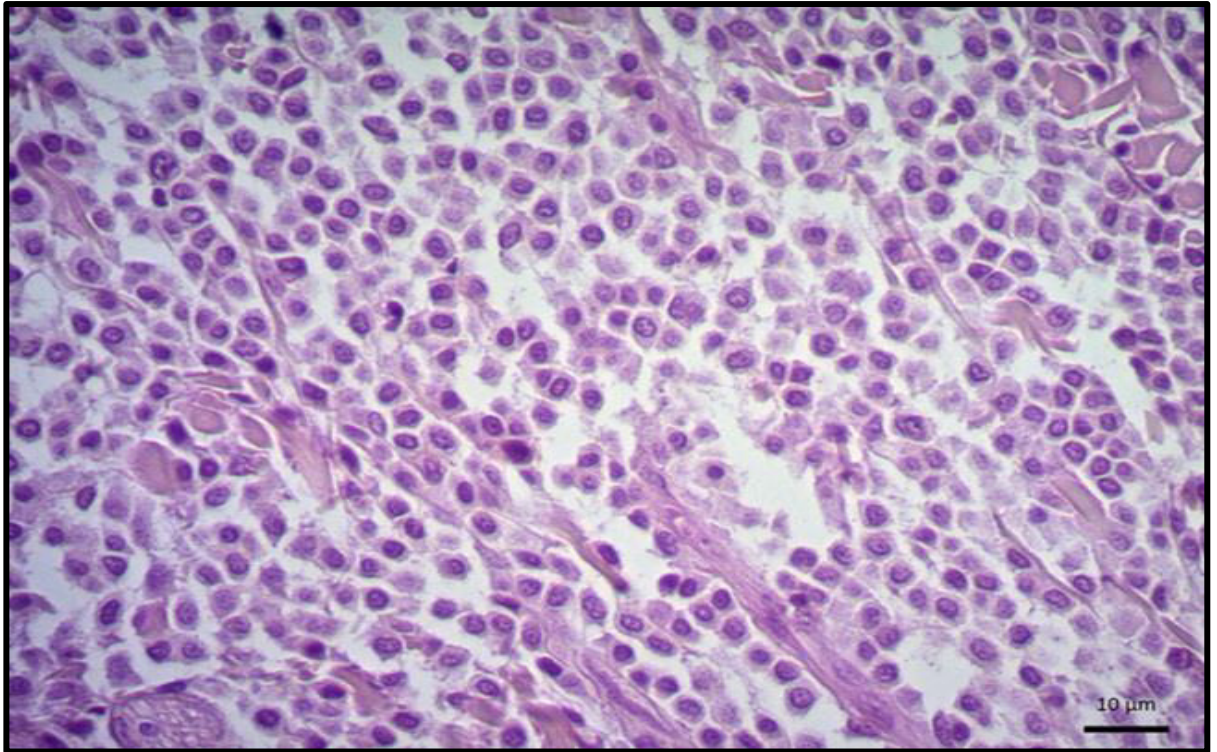


Figura 4.1. Infiltración en la dermis de células cebadas.

También se aprecia una organización en cordones. Los gránulos en citoplasma son poco discernibles (H&E; barra: 10 μm).

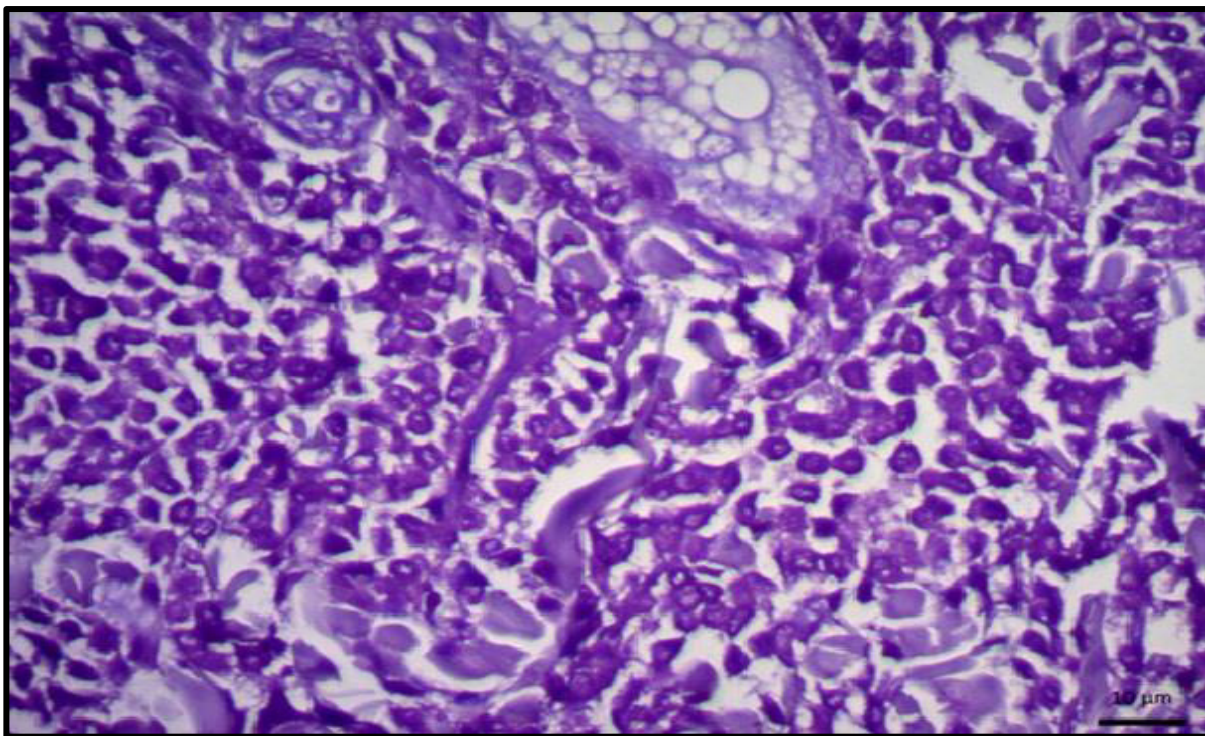


Figura 4.2. Infiltración en la dermis de células cebadas.

Las células aparecen intensamente teñidas. El citoplasma está teñido pero no alcanzan a discernirse los gránulos (Giemsa; barra: 10 μ m).

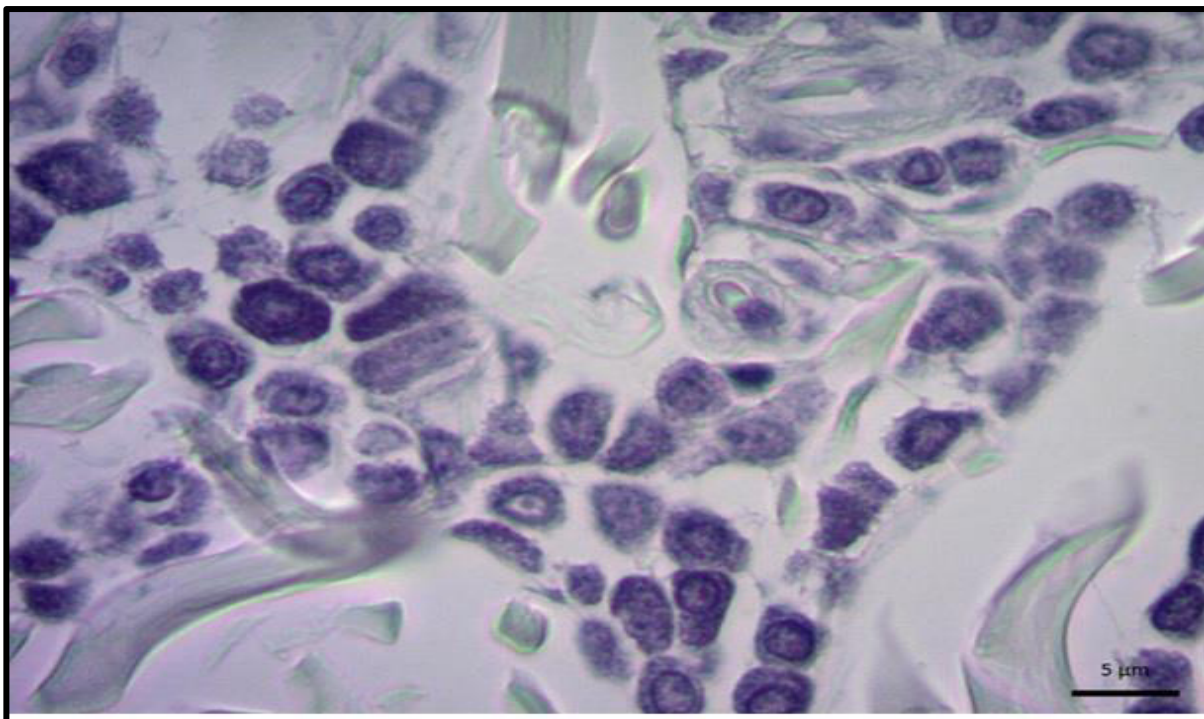


Figura 4.3. Infiltración en la dermis de células cebadas.

También se aprecia una organización en cordones. Los gránulos en citoplasma son más evidentes pero aún menos claros que en los casos de mastocitoma en perros (azul de toluidina pH 0.5; barra: 5 μ m).

Caso 5 (11-63)

Anamnesis

Hembra de 5 años de edad aproximadamente, en la cual se sospechaba de una infección en el tracto digestivo y presencia de una masa intra-abdominal, la cual se supuso que era de origen nodular de ganglios mesentéricos y/o posible cuerpo extraño. Se le realizó un hemograma en el cual todos los parámetros estaban dentro del rango de referencia, excepto por ligera anemia regenerativa. En la radiografía se reconoció gas en colon descendente y esplenomegalia marcada. Posteriormente se reconoce a la palpación una notoria esplenomegalia y una masa adyacente. Se le realiza una laparotomía en la cual se decide tomar una biopsia del bazo y se decidió mandar a patología.

Características macroscópicas

Se recibe un segmento de bazo, este segmento corresponde a un extremo de la estructura esplénica la cual se encontraba separada, probablemente debido a ruptura. Este segmento esplénico (3 x 2 x 4 cm y otro mucho más pequeño) fueron cortados en su longitud y anchura total para incluirse en parafina, seccionarlos a 4 µm de espesor y teñirlos con H&E.

Características microscópicas

En el fragmento de bazo, se aprecia una estructura histológica normal con atenuación de los folículos linfoides en la pulpa blanca y pequeños islotes

celulares en la roja. Estos islotes contienen células precursoras hematopoyéticas (Figuras 5.1, 5.2).

Diagnóstico

Esplenomegalia y hematopoyesis extramedular

Comentarios

En hurones adultos el aumento de tamaño del bazo es relativamente común y la causa principal es hematopoyesis extramedular. La causa de la hematopoyesis extramedular no se conoce; sin embargo, hay algunos padecimientos asociados como: desbalances hormonales, insulinoma, estimulación antigénica persistente o infección crónica subclínica (*Helicobacter* causando gastritis), compensación por anemia y/o inflamación crónica, hematoma, hemangioma, linfoma y otros. Al considerar la posibilidad de que en este caso la lesión se encuentre relacionada con otras condiciones, se recomienda revisar frecuentemente la evolución del paciente.

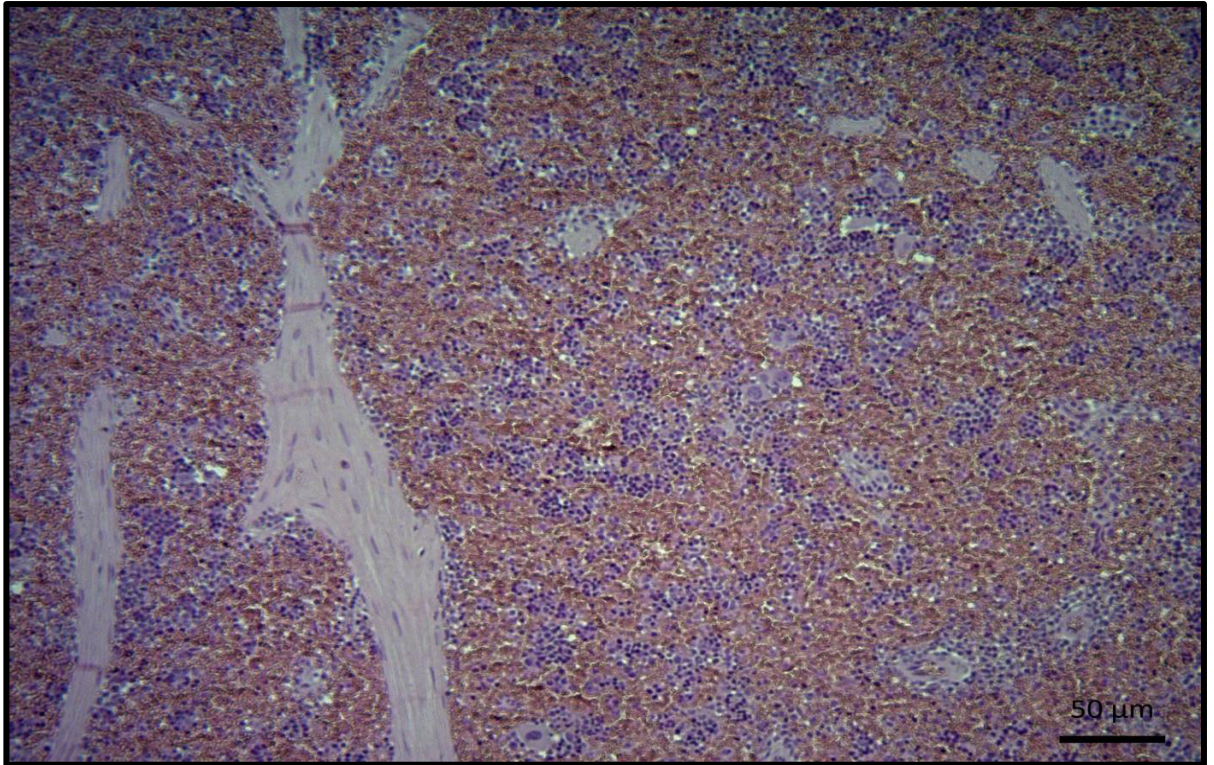


Figura 5.1. Bazo, Hiperesplenismo.

Marcada distensión de las trabéculas debido a extensión de pulpa roja y depósitos de hemosiderina. Los folículos linfoides se encuentran sin definición; la pulpa blanca está disminuida en comparación con la pulpa roja. (H&E; barra: 50 μm).

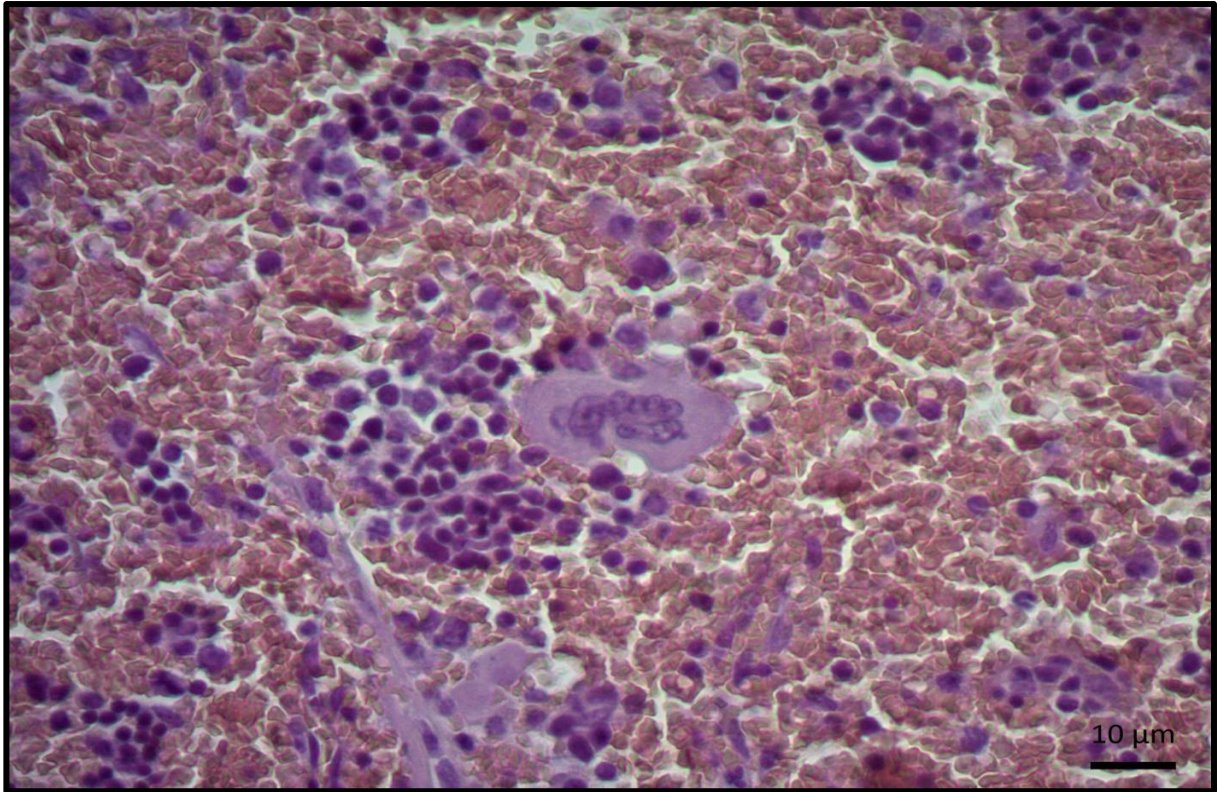


Figura 5.2. Bazo, Hiperesplenismo.

Se reconoce una gran cantidad de eritrocitos en pulpa roja así como eritrofagocitosis y hemosiderosis. La célula multinucleada de gran tamaño en el centro es un megacariosito que confirma la condición de hematopoyesis extramedular en hipereplenismo (H&E; barra: 10 μ m).

Caso 6 (PDV 13-07)

Anamnesis

Al paciente (hurón) se le realiza una laparotomía, en la cual se reconoce una masa de aspecto tumoral en glándulas adrenales, la masa es removida quirúrgicamente y se remite a patología.

Características macroscópicas

Se reciben en formalina al 10% amortiguada pieza quirúrgica de glándula adrenal, de forma esférica, las dimensiones son 5 cm de diámetro. Tanto en el exterior como en el interior su color es oscuro, probablemente sangre. En el centro hay una zona pálida probablemente de tejido conectivo que irradia trabéculas pequeñas. Se secciona a lo largo y ancho y se incluyen varias secciones para procesarse convencionalmente.

Características microscópicas

La Glándula adrenal se observa un componente de aspecto cavitado formando dilataciones amplias llenas de sangre. Aquí las células tumorales son cuboidales y organizadas en cordones bien demarcados que tapizan las cavitaciones. En algunas zonas no hay sangre en el interior sino un material proteináceo homogéneo. En otras zonas las células se vuelven más ovoides y se organizan de manera compacta sólida, aquí hay algunas mitosis. Las células muestran nucléolo prominente y un citoplasma grumoso eosinofílico. En algunas zonas es evidente la presencia de hemorragias y trombosis y la necrosis

coagulativa del tejido tumoral, hay también macrófagos con hemosiderina en su interior (Figuras 6.1 – 6.4).

Diagnóstico

Carcinoma cortical de adrenales

Comentarios

La neoplasia se considera maligna y con potencial de metástasis. Aunque la extirpación quirúrgica completa y temprana puede determinar una supervivencia prolongada. Fue exitosa es probable que se presenten sitios de metástasis dispersos en el cuerpo.

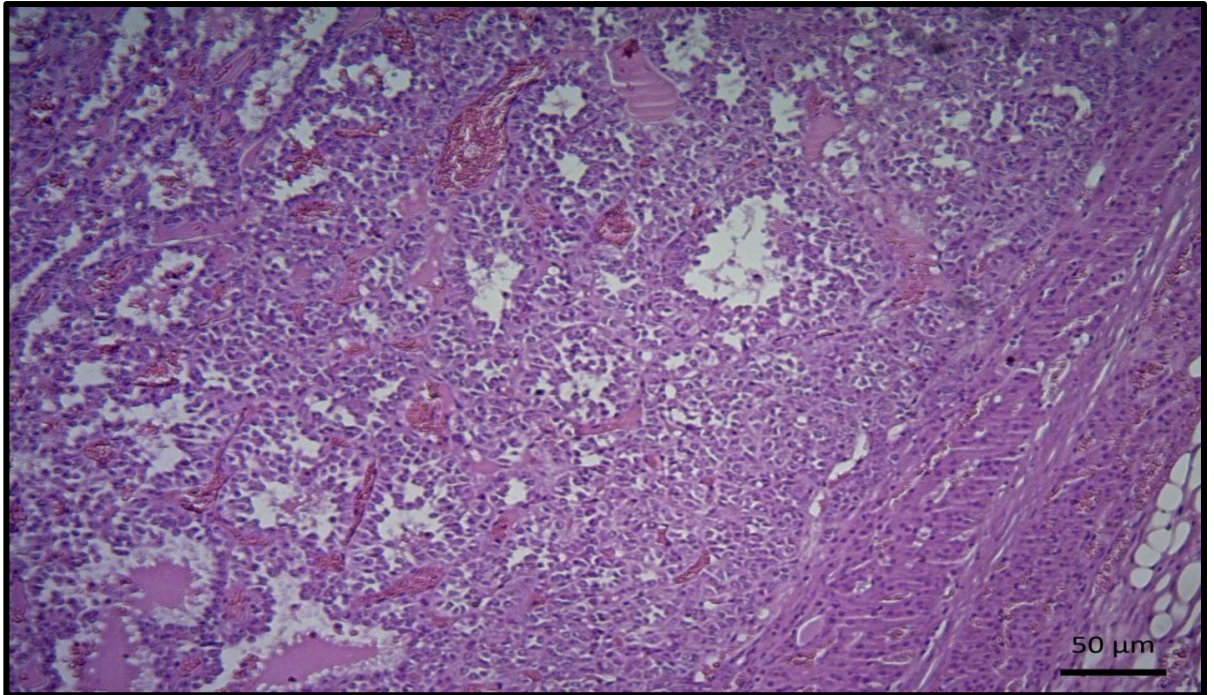


Figura 6.1. Glándula adrenal.

Se aprecia una proliferación desorganizada compacta y a la vez acinar de la corteza adrenal. Carcinoma de corteza adrenal (H&E; barra: 50 μm).

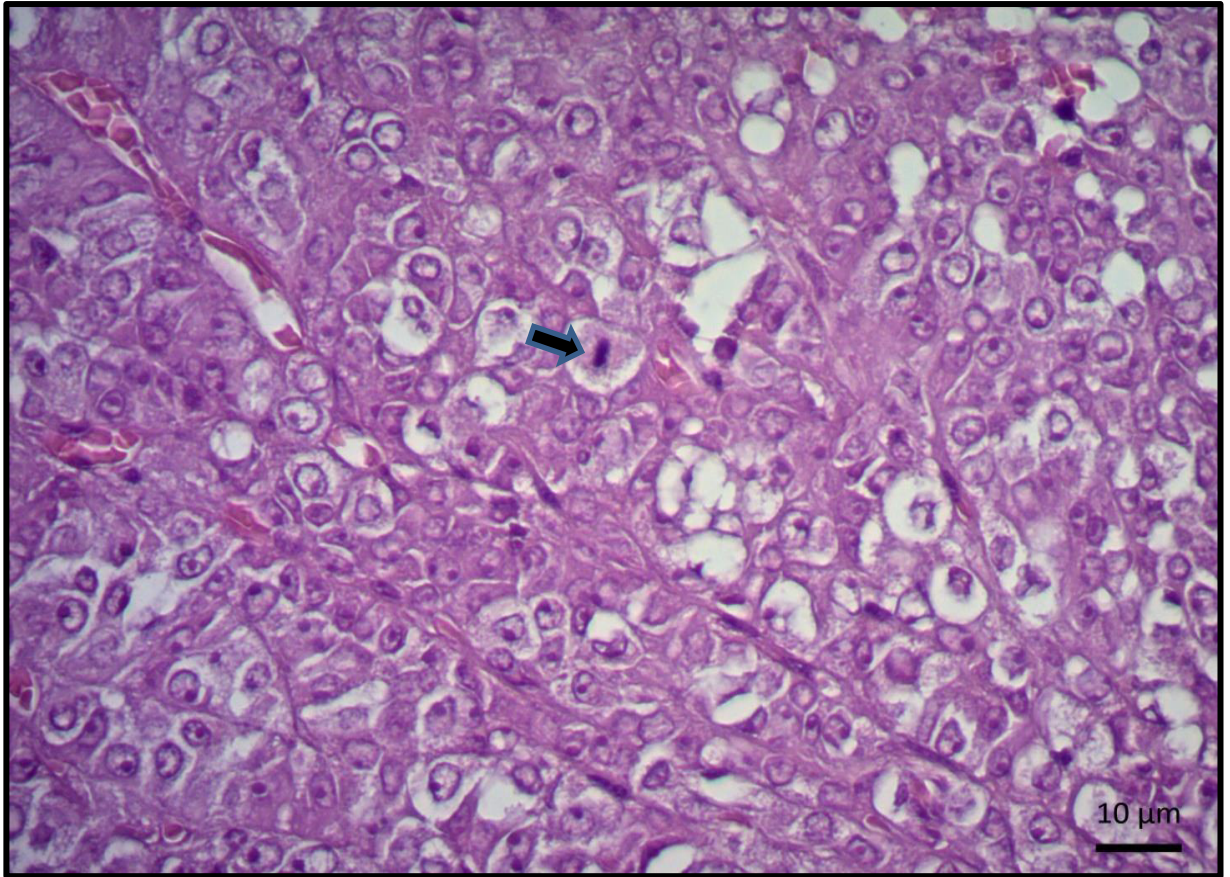


Figura 6.2. Glándula adrenal.

Se aprecia una proliferación parcialmente organizada en cordones. Las células son cuboidales pleomórficas. Hay ocasionalmente mitosis (flecha). Carcinoma de corteza adrenal (H&E; barra: 10 μm).

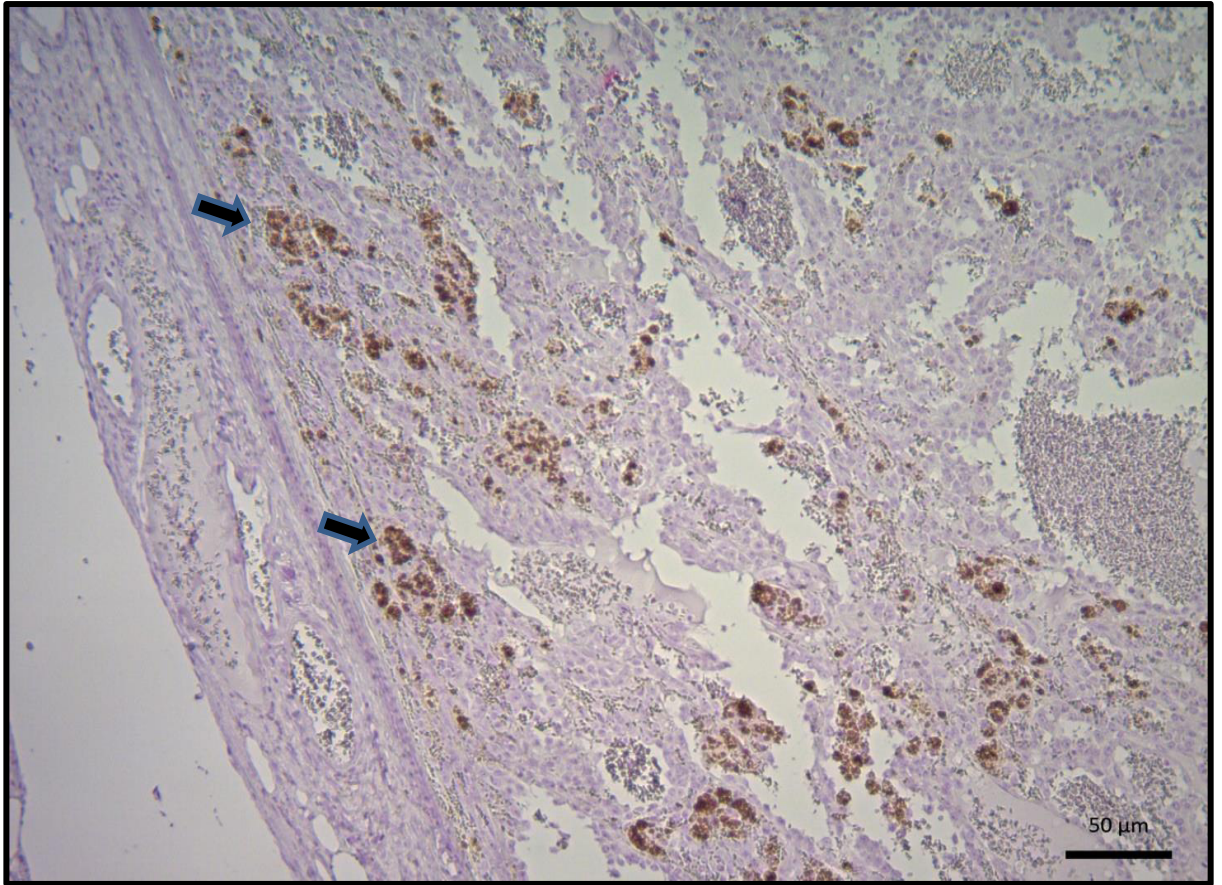


Figura 6.3. Glándula adrenal.

Se aprecia inmunorreactividad a calretinina en las células neoplásicas de la corteza (flechas). Inmunohistoquímica calretinina positiva (barra: 50μm).

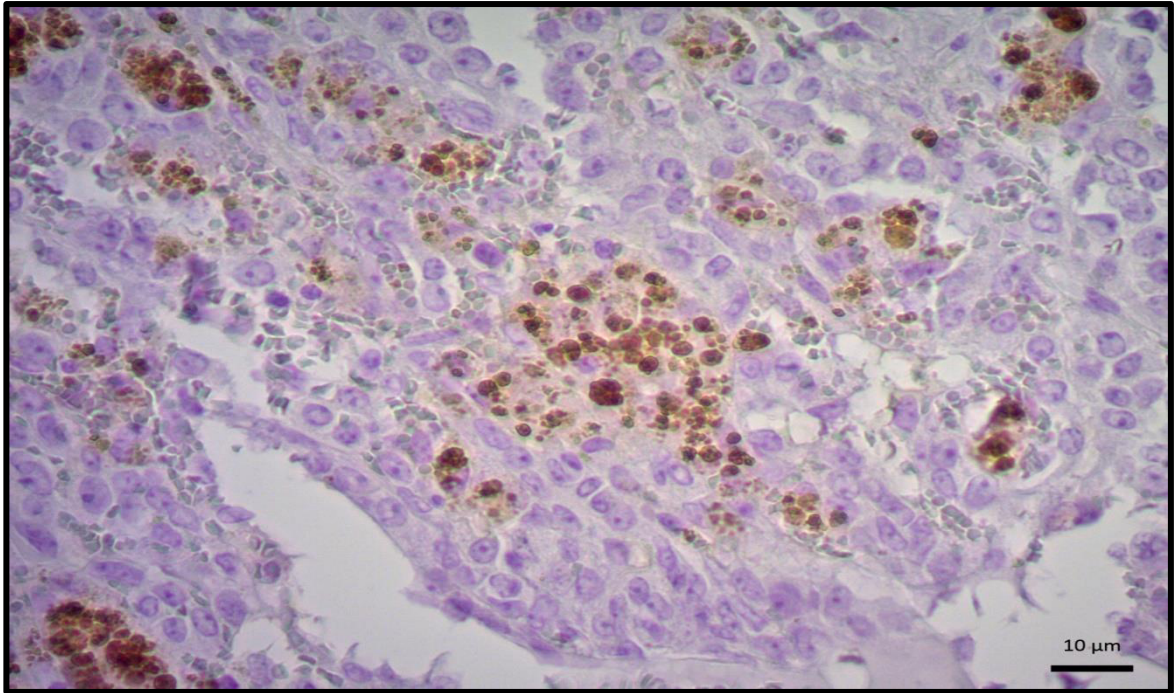


Figura 6.4. Glándula adrenal.

Con mayor aumento se aprecian los detalles de la inmunorreactividad granular en citoplasma de algunas células neoplásicas. Inmunorreactividad a calretinina en las células neoplásicas de la corteza. Inmunohistoquímica calretinina positiva (barra: 10 µm).

Caso 7 (PDV 13-21)

Anamnesis

A este hurón se le realizó una laparotomía sospechando de un cuerpo extraño, el clínico encontró hemoperitoneo el cual fue asociado a la presencia de una masa tumoral sobre la superficie del hígado, también encontró múltiples proliferaciones vesiculares sobre mesenterio. La masa fue removida quirúrgicamente y fue remitida a patología.

Características Macroscópicas

Se recibió en formalina al 10% una pieza quirúrgica extirpada de la superficie serosa del hígado. La pieza es irregular de forma aplanada y al corte se observa firme y pálida. Se advierten estructuras quísticas en su exterior. La pieza presentó un color oscuro tanto en el interior como en el exterior, probablemente sangre. En el centro se encontró una zona pálida probablemente de tejido conectivo que irradia trabéculas entreveradas entre los quistes. Después Se seccionó a lo largo y ancho, y se incluyeron varias secciones para procesarse convencionalmente.

Características Microscópicas

En el hígado se observó un componente de aspecto cavitado y quístico, en su interior se encontró presencia de hemorragia y fibrina, este componente emana de la superficie hepática y se encuentra constituido por múltiples quistes y espacios no vasculares tapizados por epitelio cuboidal simple y en algunos casos

mostrando proliferación hasta formar papilas o pólipos en su interior. Además en el parénquima se advierten zonas de necrosis líticas o coagulativas con numerosos neutrófilos infiltrando en periferia que se distribuyen de manera multifocal en los lobulillos. En espacios porta hay proliferación linfocítica marcada.

Otras secciones del tumor confirman la proliferación de células cuboidales organizadas en estrato simple, con polarización en su base sobre membrana basal gruesa y hialina. Asimismo, muestran la misma proliferación que forma protrusiones polipoides o simplemente densas e hiper celulares en donde el estroma es escaso. Se encontró que en las partes más densas e hiper celulares se advierte mitosis eventual (1-2/10x) y zonas de necrosis en donde la necrosis individual y cariorrexis (apoptosis) es común. Hacia su exterior la neoplasia muestra una marcada proliferación de tejido conectivo fibroso y hemorragias, hay inclusive zonas hialinas extensas de tejido conectivo que se mineralizan (Figuras 7.1 – 7.5).

Diagnóstico

Mesotelioma y Hepatitis necrótica severa, aguda, multifocal y Colangiohepatitis severa, subaguda, multifocal.

Comentario.

La neoplasia se considera maligna y con alto potencial de metástasis. La lesión hepática asociada es el resultado probablemente de la condición de inmunodepresión y subsecuente proliferación bacteriana que afectó al hígado.

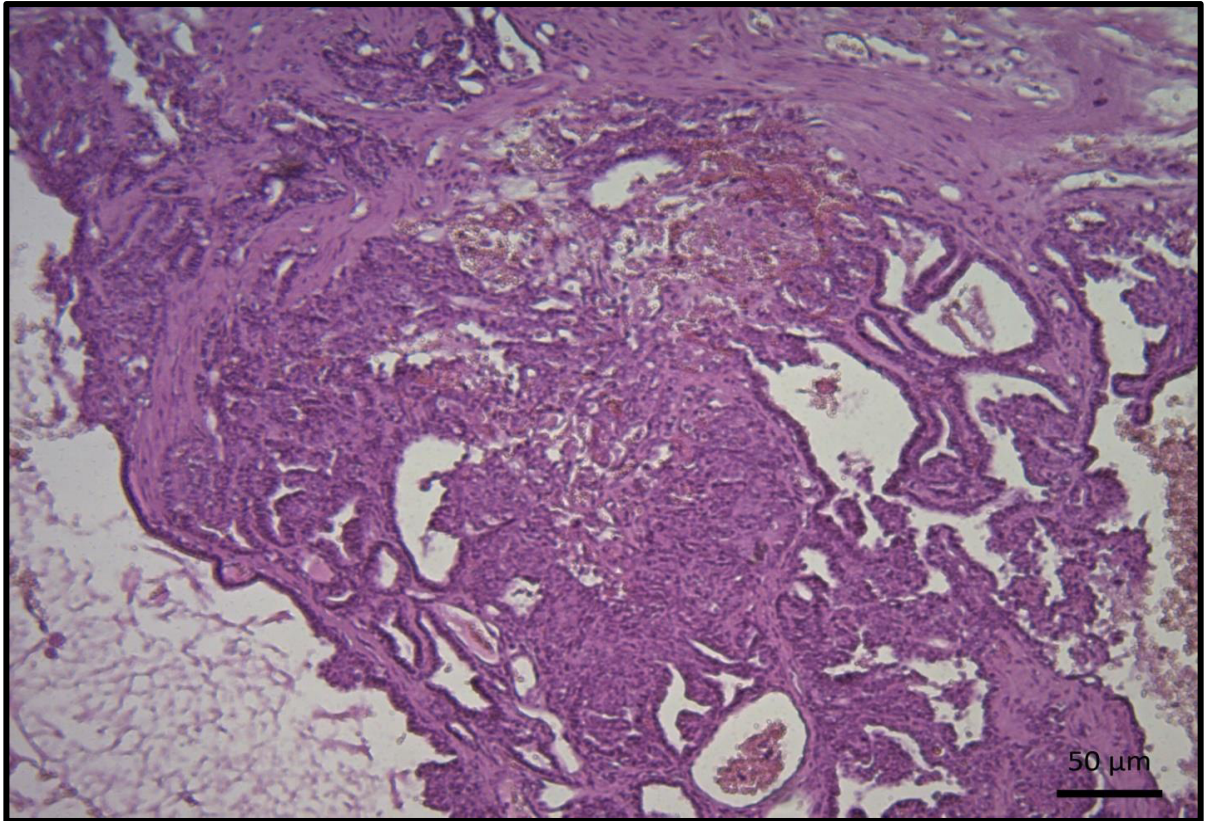


Figura 7.1. Neoplasia sobre mesenterio.

Se aprecia una proliferación adenomatoide que forma cavitaciones amplias y proyecciones polipoides. El estroma de tejido conectivo fibroso es abundante y hay neovascularización (H&E; barra: 50 μm).

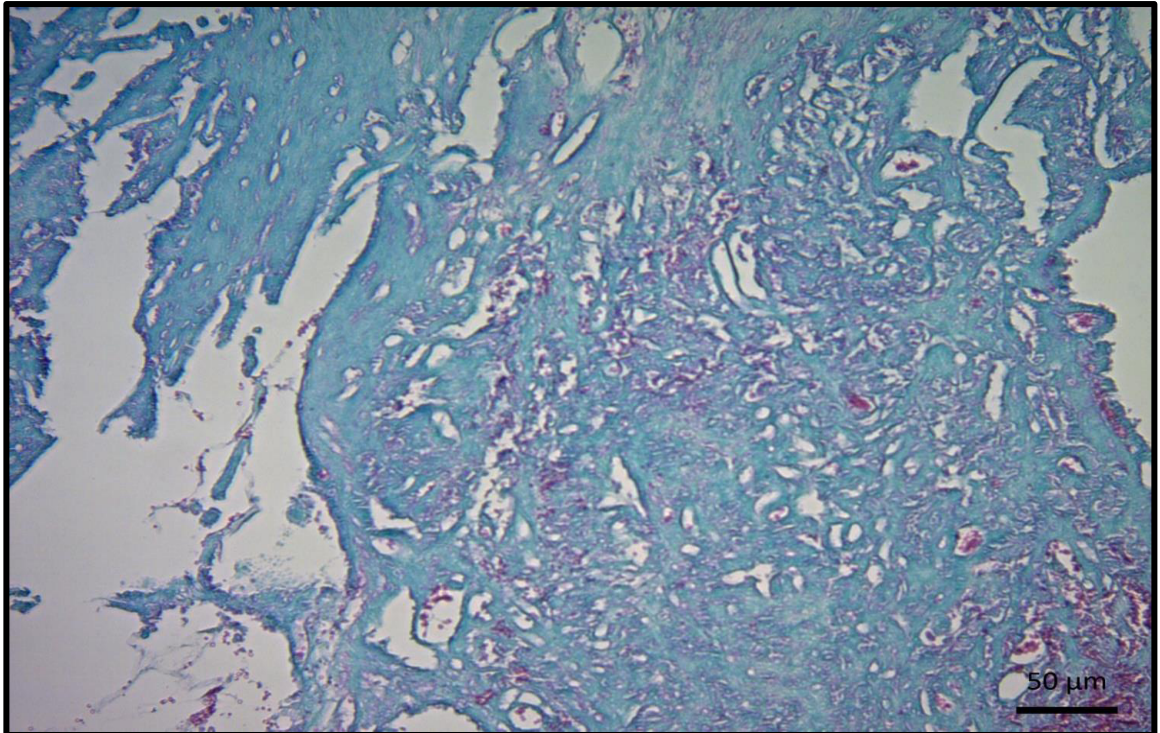


Figura 7.2. Neoplasia sobre mesenterio.

Se aprecia una proliferación adenomatoide y papilar con tinción especial que demuestra negatividad (azul alciano); esta negatividad descarta la presencia de componentes de secreción glandular en el tejido neoplásico (azul alciano; barra: 50 μ m).

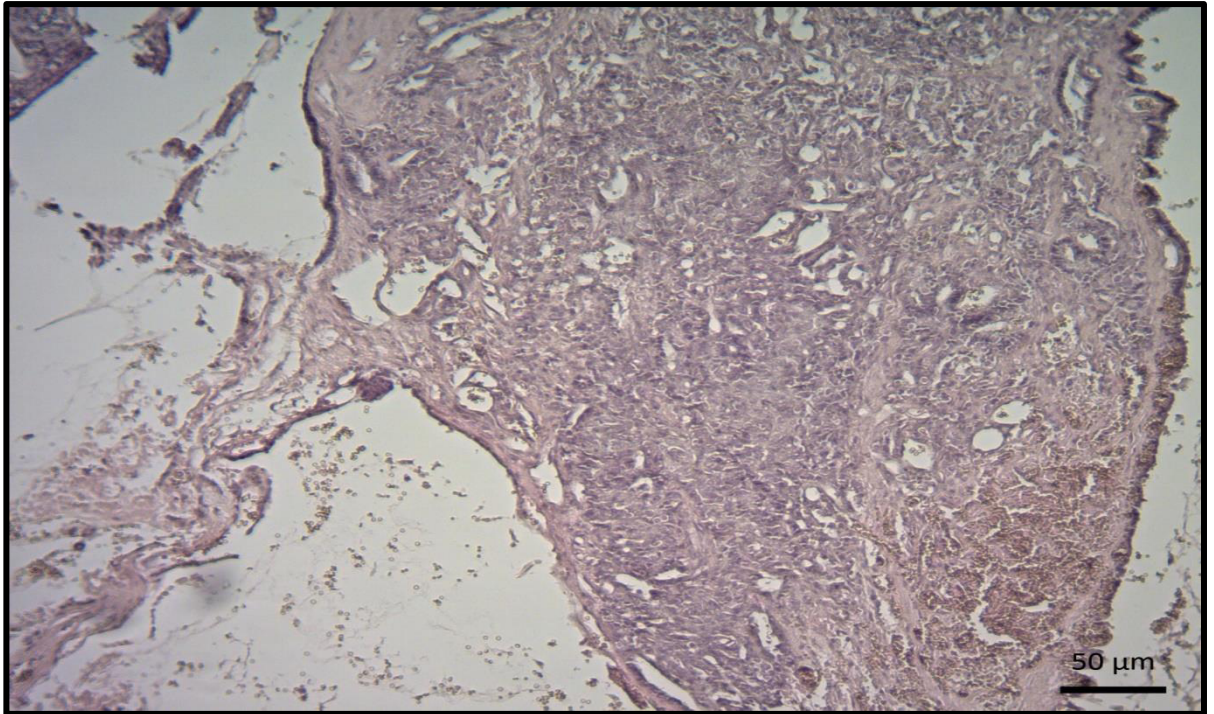


Figura 7.3. Neoplasia sobre mesenterio.

La misma sección teñida también con un procedimiento para identificar células de secreción glandular (mucicarmina) que demuestra negatividad; esta negatividad descarta la presencia de componentes de secreción glandular en el tejido neoplásico (mucicarmina; barra: 50 μ m).

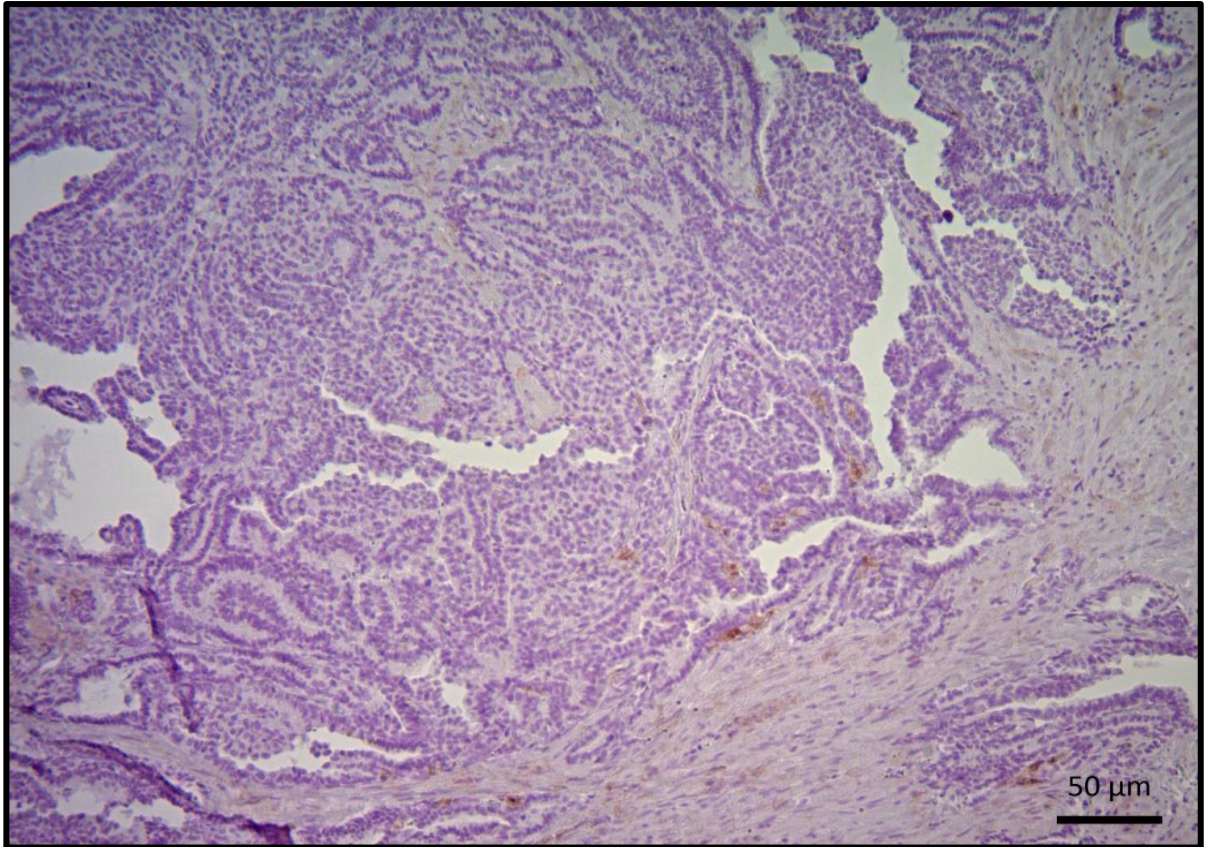


Figura 7.4. Neoplasia sobre mesenterio.

La misma sección muestra solamente algunas zonas pequeñas con inmunorreactividad a calretinina que sin embargo, no corresponde a las células neoplásicas sino a vasos sanguíneos y mesénquima. Inmunohistoquímica negativa a calretinina (barra: 50 μm).

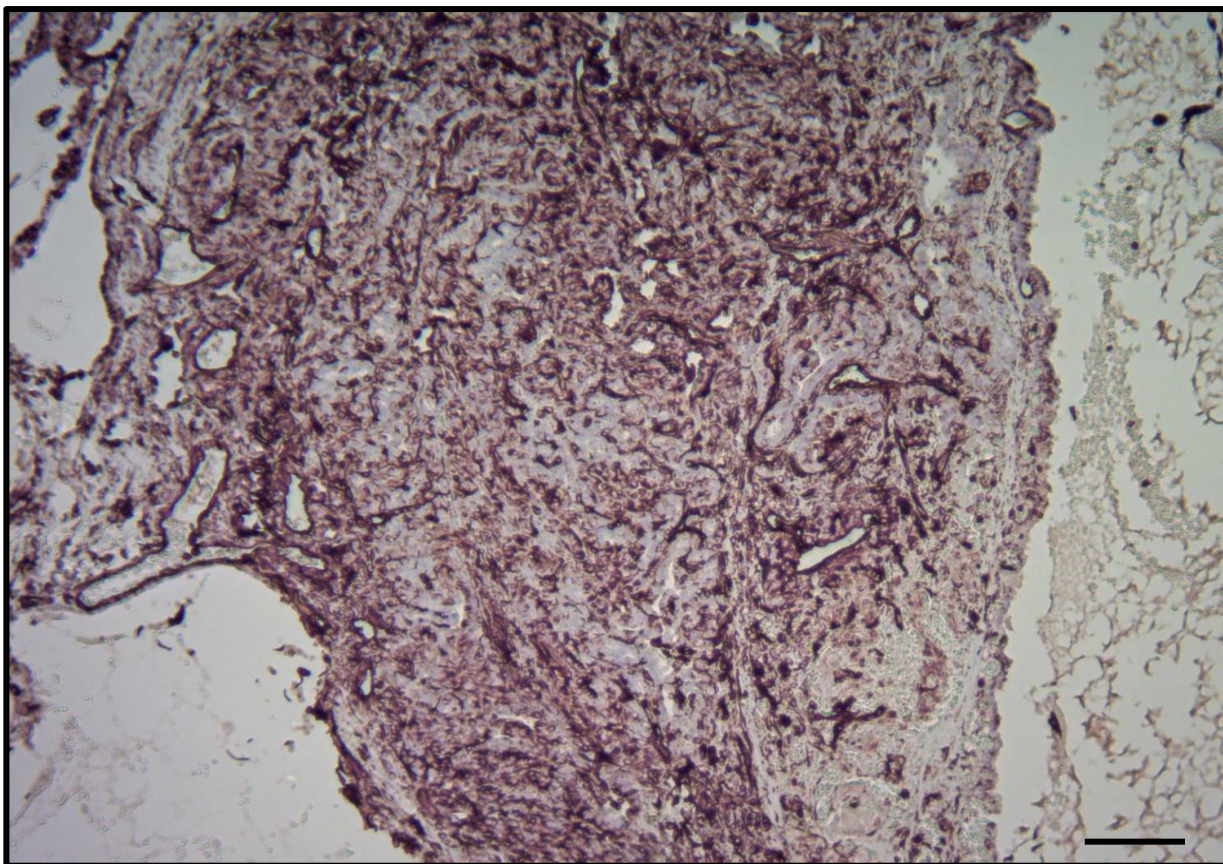


Figura 7.5. Neoplasia sobre mesenterio.

La misma sección en donde se muestra extensa La inmunorreactividad a vimentina es intensa. Inmunohistoquímica positiva a vimentina (barra: 50 μ m).

Caso 8 (PDV 13-22)

Anamnesis

Paciente al cual (hurón) se le realiza una laparotomía, se le reconocen lesiones proliferativas que protruyen de intestino delgado a través de serosa. En un segmento se aprecia la ruptura de la pared del intestino a través de las lesiones proliferativas. Se realiza resección intestinal y las muestras se remiten a patología.

Características macroscópicas

Se reciben en formalina al 10% amortiguada piezas quirúrgicas extirpadas de la superficie serosa y la pared de intestino delgado. Las piezas son irregulares y al corte se observan firmes y pálidas, comprimiendo y obliterando de manera adyacente el lumen intestinal. Se seccionan a lo largo y ancho y se incluyen varias secciones para procesarse convencionalmente.

Características microscópicas

Intestino delgado (probablemente yeyuno) se observa un componente neoplásico hipercelular denso que parte de tejido linfoide intestinal y que se extiende en algunas secciones hasta serosa provocando su ruptura y en otras ocluye por compresión la mucosa intestinal. La neoplasia está constituida por linfocitos de aspecto linfoblástico con núcleo granular o grumoso, algunas figuras mitóticas y escaso citoplasma. Los linfocitos neoplásicos transgreden el límite de mesotelio y obligan a la serosa a formar proyecciones en cuyo intersticio se encuentran células linfoides neoplásicas (Figuras 8.1 – 8.5).

Diagnóstico

Linfoma

Comentarios

La neoplasia se considera maligna y con alto potencial de metástasis. La lesión intestinal con ruptura de serosa es el resultado de la proliferación y extensión neoplásica linfoide.

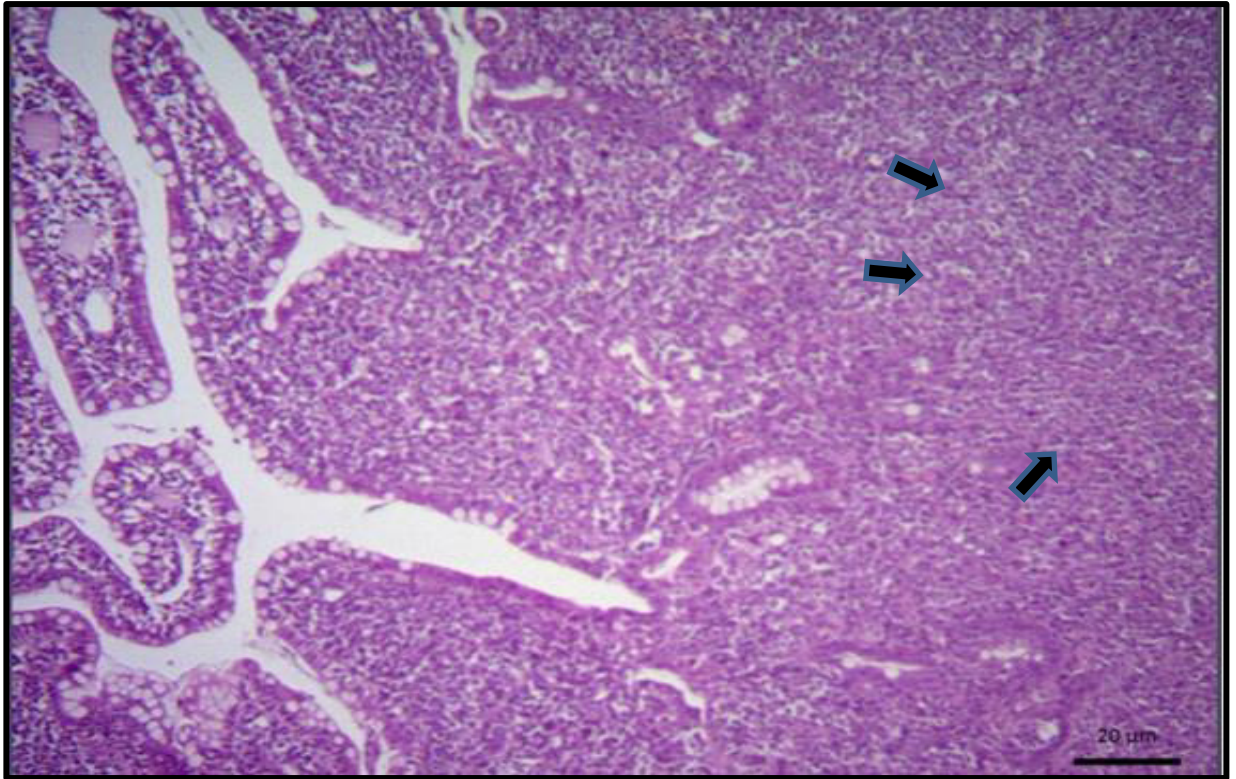


Figura 8.1 Neoplasia en pared de intestino.

Se aprecia una proliferación linfocítica muy extensa que infiltra la pared y desplaza la mucosa de intestino. No hay límites precisos en la lesión neoplásica pero puede suponerse el sitio de colindancia entre mucosa y submucosa; ambas afectadas (flechas). Linfoma intestinal (H&E; barra: 20 μm).

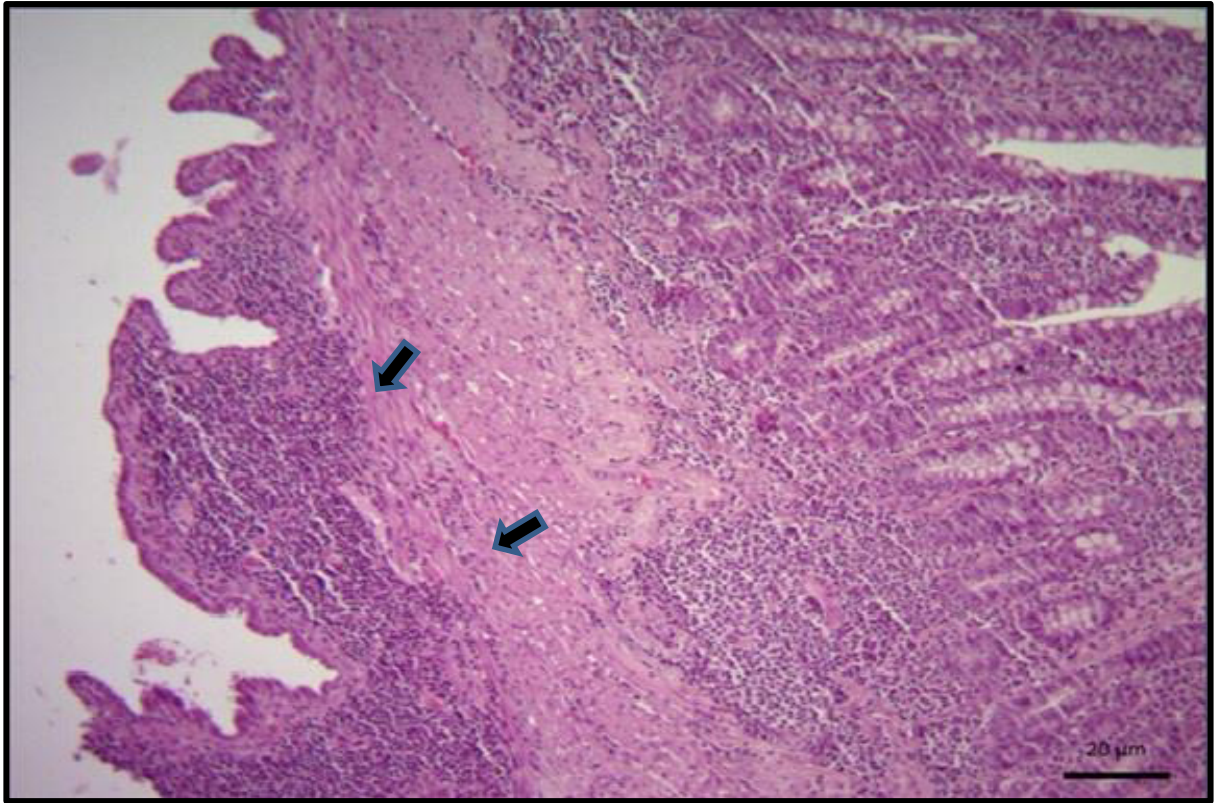


Figura 8.2 Neoplasia en pared de intestino.

Se aprecia una proliferación linfocítica muy extensa que infiltra la pared y transgrede la muscular y llega hasta serosa provocando proyecciones neoplásicas inmediatamente por debajo de serosa (flechas). No hay límites precisos dado que la neoplasia es infiltrante. Linfoma intestinal (H&E; barra: 20 μm).

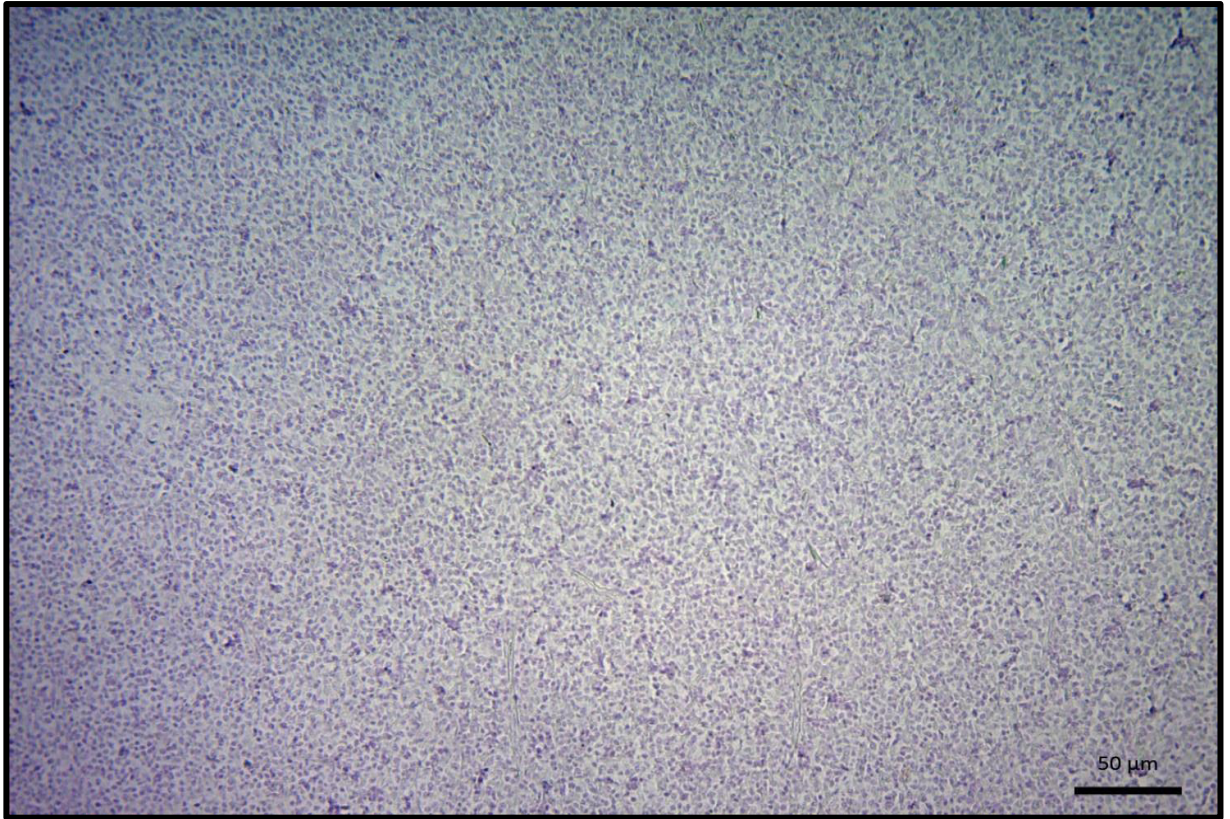


Figura 8.3. Submucosa intestinal infiltrada por la neoplasia.

No se aprecia inmunorreactividad al marcador (CD 20). Inmunohistoquímica negativa; marcador CD20 inmunohistoquímica. Linfoma intestinal (barra: 50 μ m).

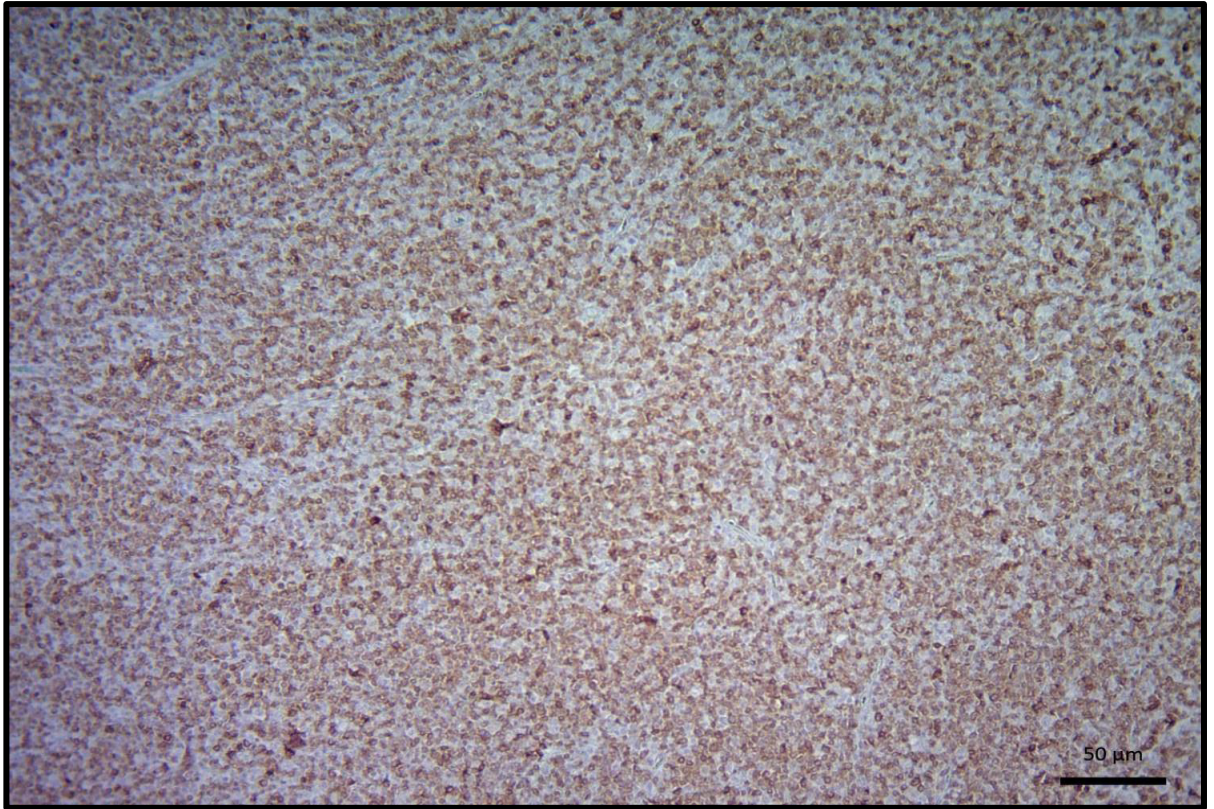


Figura 8.4. Submucosa intestinal infiltrada por la neoplasia.

Se aprecia intensa inmunorreactividad al marcador (CD3). Inmunohistoquímica positiva; marcador CD3 inmunohistoquímica. Linfoma intestinal (barra: 50 μ m).

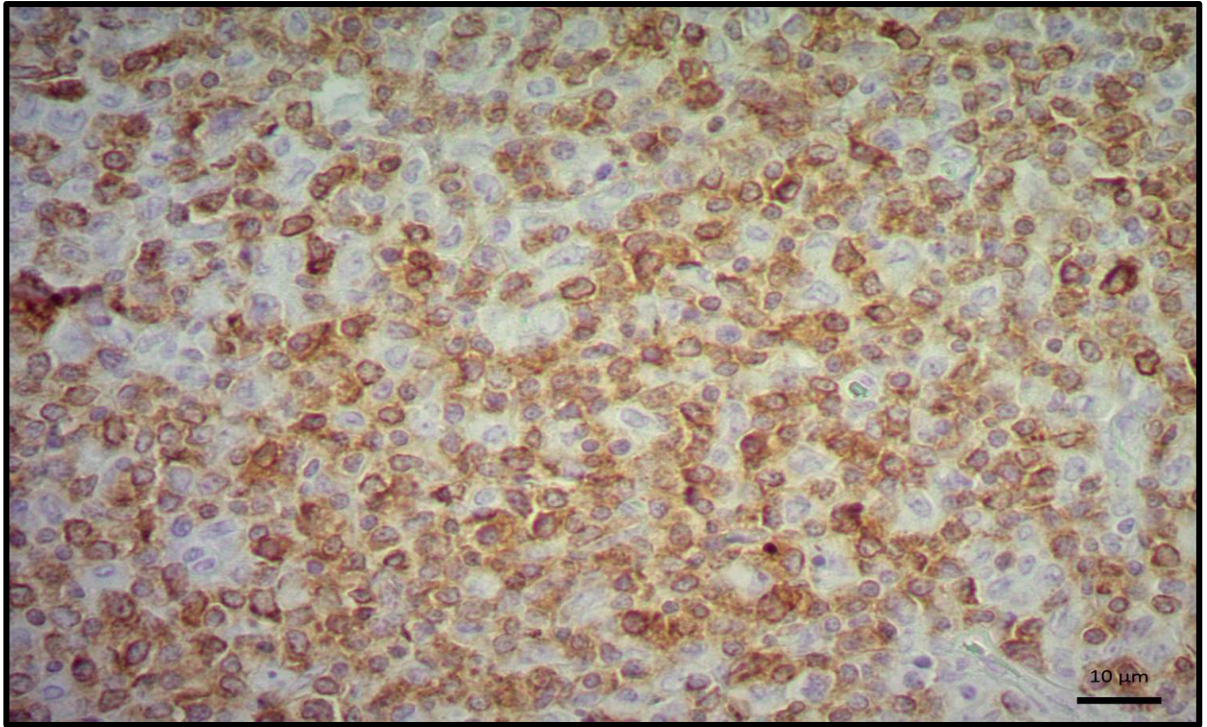


Figura 8.5. Submucosa intestinal infiltrada por la neoplasia.

Con mayor aumento se demuestra la inmunorreactividad (CD3) en citoplasma de linfocitos neoplásicos. Inmunohistoquímica positiva; marcador CD3 inmunohistoquímica. Linfoma intestinal (barra: 10 µm).

Caso 9 (PDV 13-132)

Anamnesis

Hembra de 5 años la cual presenta una masa en el dorso en la zona costal del lado derecho, dando un aspecto de coliflor, El problema comenzó aproximadamente 2 meses antes de la consulta clínica (midiendo solamente el 30% del tamaño actual). La masa se cae espontáneamente al tacto o fricción. Diagnóstico presuntivo: sin diagnóstico presuntivo.

Características macroscópicas

Se reciben tres muestras hemorrágicas (probablemente fragmentos de una muestra mayor), la primera de forma alargada de 1 cm de largo por 0.5 cm de ancho y 0.5 cm de grueso. Las otras dos muestras de forma esférica con medidas de 0.5 cm en general y 0.3 cm en general. Todas las muestras se utilizaron en su totalidad para su proceso histopatológico (inclusión en parafina y seccionado en micrótomos a 4 μ m) para después ser teñido con H&E.

Características microscópicas

Se trata de una neoplasia exofítica verrucosa, organizada en múltiples lobulillos, algunos pequeños y satélites de los más definidos, que eventualmente queratiniza y tiene diferenciación sebácea. Los márgenes de las estructuras lobulillares muestran varias hileras de células basales de tipo epidermal que eventualmente coalescen y se diferencian de manera abrupta en sebocitos. Las mitosis son escasas y solamente presentes en los estratos de células basales al

margen de la diferenciación sebácea. Hay en la neoplasia fisuras que corresponden a epitelio estratificado queratinizado epidermal que constituye una epidermis invertida. Otros componentes son hemorragia sobre la superficie epidermal queratinizada y eventualmente hacia el interior y necrosis de algunos elementos celulares en el centro del lobulillo, justo en las células diferenciadas como sebocitos. No se reconocen límites precisos ni cápsula en la proliferación neoplásica (Figuras 9.1 – 9.2).

Diagnóstico

Epitelioma sebáceo

Comentarios

Se trata de una neoplasia benigna que eventualmente tiene un crecimiento local exuberante y puede reincidir. La recomendación es la extirpación quirúrgica amplia, considerando su potencial de reincidencia. Sólo excepcionalmente se registran metástasis en linfáticos regionales.

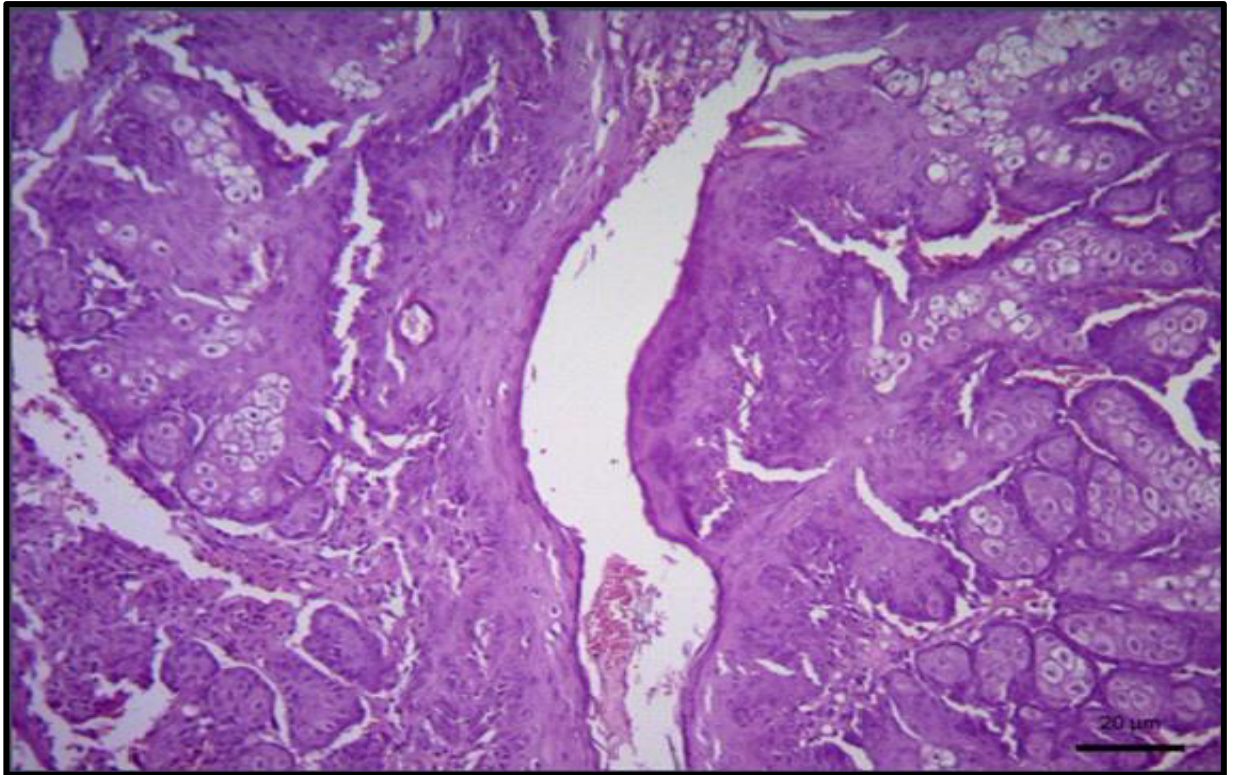


Figura 9.1 Neoplasia en la piel del dorso.

Se aprecia una proliferación multilobulillar de tipo adenomatoide con diferenciación sebácea. En el centro hay un ducto glandular revestido por epitelio queratinizado. La preponderancia de las células de reserva (basales) es mayor. Hay algunas mitosis (flecha). Epitelioma sebáceo (H&E; barra: 20 μm).

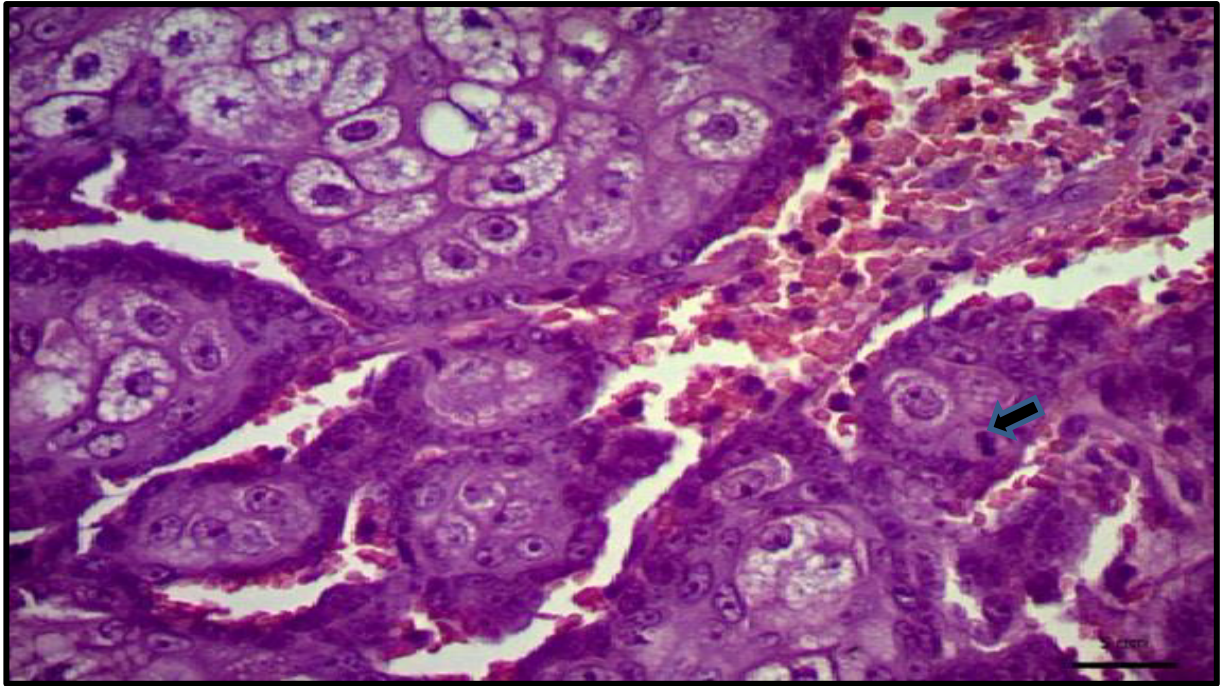


Figura 9.2 Neoplasia en la piel del dorso.

Con mayor aumento se confirma el patrón de organización de la neoplasia, la preponderancia de las células basales y la diferenciación de las células hacia el centro de los acinos en sebocitos. La flecha señala una mitosis. También hay hemorragia. Epitelioma sebáceo (H&E; barra: 5 μ m).

Caso 10 (PDV 14-48)

Anamnesis

Hembra de 5 años, al examen físico se encuentra un paciente alerta y responsivo con constantes fisiológicas dentro de rango de referencia, presenta masa en región cervical, subcutánea, móvil, no dolorosa, de consistencia firme de aproximadamente 1.5 cm de largo y 0.5 cm de ancho de bordes regulares. Se le comenta a la propietaria que se requiere realizar una biopsia a la cual accede. Se remite a patología la muestra.

Características macroscópicas

Se recibe una biopsia que incluye porción de piel pálida y una masa esférica adherida de color marrón con consistencia rígida y medias de 3 cm de largo por 2 cm de ancho y grosor. Al realizarle el primer corte longitudinal se derrama un líquido amarillento opaco pero aún transparente y viscoso con apariencia de miel. Al ser expulsado todo el líquido la masa se observa en su interior completamente hueca. La muestra completa ha sido utilizada totalmente para su proceso mediante la técnica histopatológica de rutina que incluye deshidratación (alcohol), aclaramiento (xilol) e inclusión en parafina, para que después sea cortada a 4µm y teñidos con H&E.

Características microscópicas

Se trata de la coalescencia de tres quistes grandes; sin embargo uno es el mayor de todos. Los tres tienen las mismas estructuras aunque el más profundo

de ellos en hipodermis, induce una respuesta inflamatoria y fibrosis adyacente. Los quistes se forman en su mayoría de una cápsula de tejido conectivo fibroso, en su mayoría tenue y sólo en algunas zonas, es más gruesa. Posteriormente hacia el interior, hay un recubrimiento conformado por una hilera de células cuboidales en mono estrato y sólo en algunas zonas se forman con varias capas (estrato) celulares de aspecto proliferado (hiperplasia). Asimismo, ocasionalmente se reconocen protuberancias pseudopapilares y pedunculadas. Las células muestran en sus ápices una secreción proteinácea que toma forma globular en ápices. En uno de los quistes hay en su interior un exudado mayormente compuesto por neutrófilos, detritus, eritrocitos y macrófagos. En los otros solamente material proteináceo granular o globular y detritus. En la periferia se aprecia un conglomerado de células cebadas probablemente como remanente de un tumor de éstas. Las células se muestran con sus características típicas para las células cebadas en hurones (Figuras 10.1 – 10.4).

Diagnóstico

Quiste de glándulas apócrinas adyacente a hiperplasia de células cebadas.

Comentarios

La extirpación es curativa. Se recomienda revisar frecuentemente al paciente para constatar su evolución favorable. Por otra parte, el conglomerado de células cebadas es probablemente un remanente de un tumor de estas células dado que las neoplasias de células cebadas en el hurón son siempre benignas y pueden aparecer y desaparecer espontáneamente.

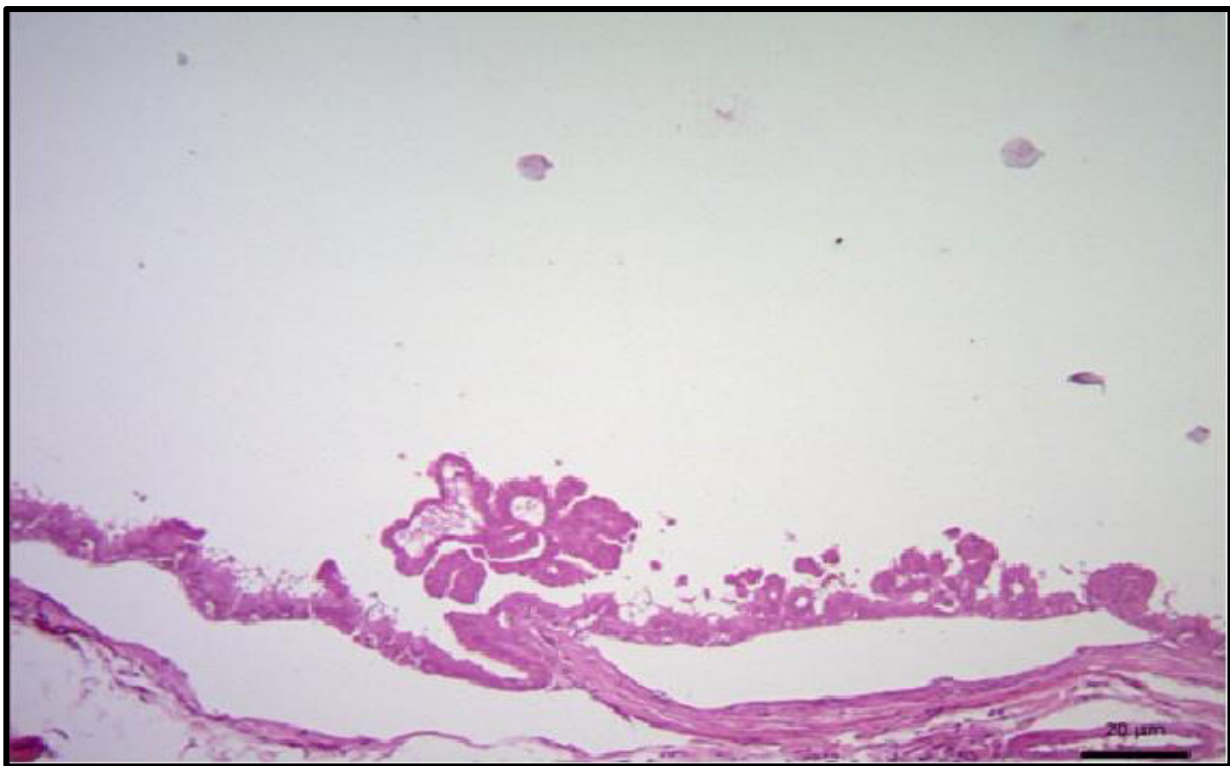


Figura 10.1. Quiste de glándula apócrina.

Se muestra la pared del quiste mostrando algunas proyecciones polipoides del epitelio hiperplásico hacia el lumen (H&E; barra: 20 μ m).

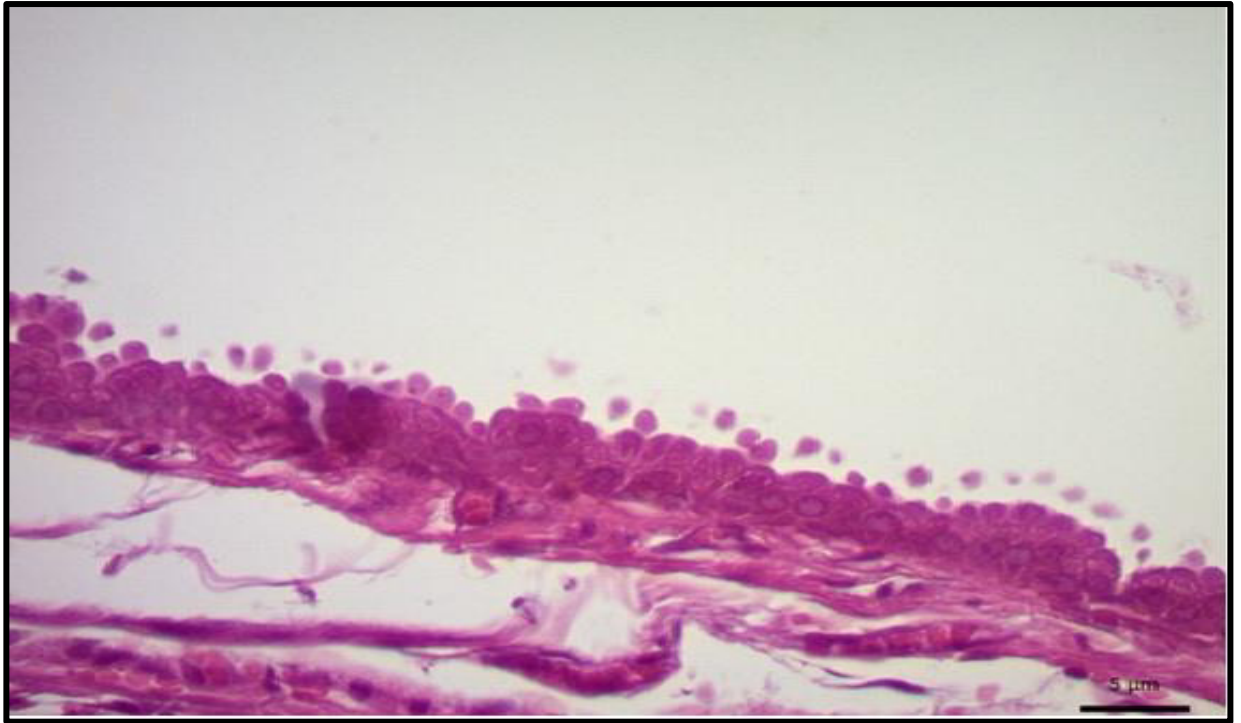


Figura 10.2. Quiste de glándula apócrina

Con mayor aumento se aprecian las características del epitelio de secreción con glóbulos proteináceos en el ápice de las células (decapitación). Este tipo de secreción es características de las glándulas apócrinas. (H&E; barra: 5 μm).

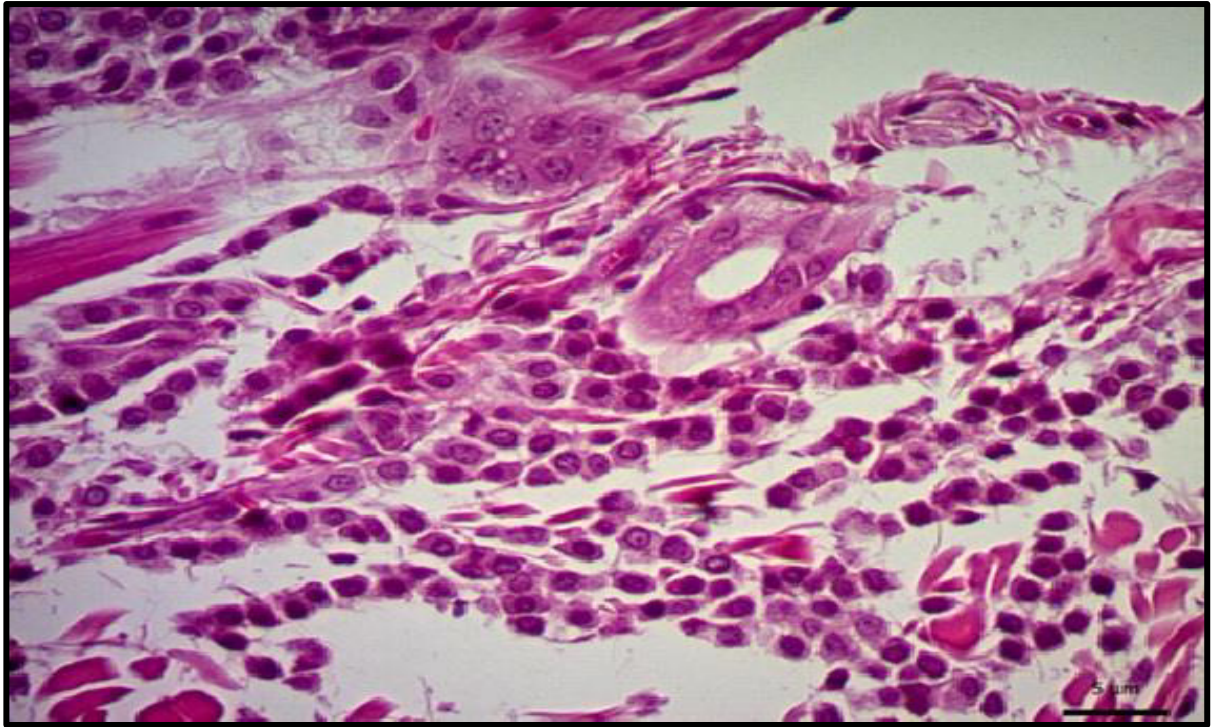


Figura 10.3 Características del infiltrado adyacente de células cebadas.

Por su disposición y número es probable que sea un remanente de un tumor de células cebadas. Nótese la inconspicua granulación del citoplasma aunque se percibe basofilia. En las neoplasias esta es la característica tintorial de las células cebadas en la piel y las neoplasias de células cebadas son siempre benignos con la particularidad que aparecen y desaparecen espontáneamente en los hurones (H&E; barra: 5 μ m).

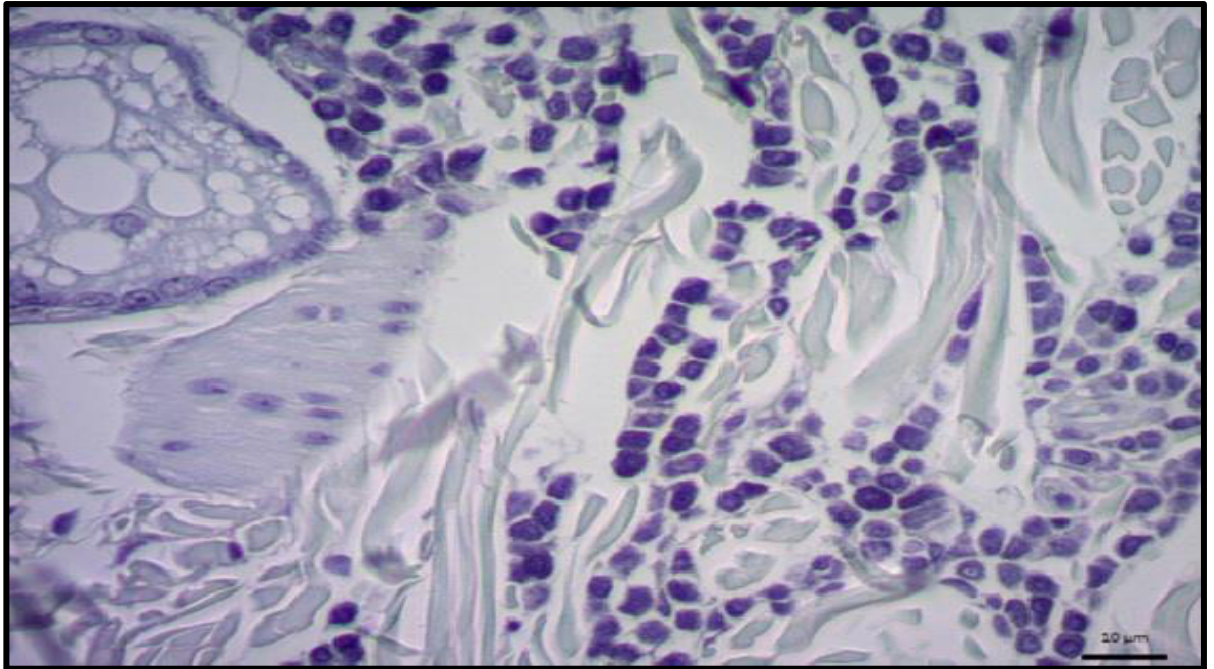


Figura 10.4 Características del infiltrado adyacente de células cebadas.

En esta sección teñida con azul de toluidina (pH 0.5), puede apreciarse mucho mejor la granulación del citoplasma que le confiere mayor contraste en comparación con el núcleo. Por su disposición y número es probable que sea un remanente de un tumor de células cebadas. Nótese la inconspicua granulación del citoplasma aunque se percibe basofilia. En los hurones esta es la característica tintorial de las células cebadas en la piel y las neoplasias de células cebadas son siempre benignas con la particularidad que aparecen y desaparecen espontáneamente (H&E; barra: 20 μ m).

Caso 11 (PDV 14-337)

Anamnesis

Paciente (hurón), con presencia de una masa en un costado, la cual se procedió a extirparla.

Características macroscópicas

Se recibe una muestra que incluye piel, de color pálido y forma abultada, con medidas de 4 cm de largo por 3.8 cm de ancho y 2 cm de grosor. Al corte, la muestra presentó firmeza al tacto y coloración similar a su exterior. La muestra completa fue utilizada para procesos histopatológicos de rutina, los cuales incluyen deshidrataciones en alcohol, aclaramiento en xilol e inclusión en parafina, para posteriormente ser cortada a 4 µm y teñida con H&E.

Características microscópicas

Se trata de una neoplasia hipercelular que probablemente se ha expandido a partir de dermis superficial. No presenta características de glándula mamaria en ninguna parte de la sección. La neoplasia se extiende profundamente desde dermis superficial. En su mayoría la neoplasia se compone de células elongadas fusiformes y ocasionalmente, en algunas zonas menos celulares, de células periformes turgentes, que secretan al parecer matriz extracelular colagenoide. Su organización es al azar formando corrientes y eventualmente remolinos. No hay necrosis y las mitosis son excepcionales. Hay sin embargo, zonas en donde es manifiesta la necrosis individual celular (apoptosis). También hay células

pleomórficas con varios núcleos. La neoplasia se encuentra bien delimitada aunque sin cápsula. En los márgenes hay pequeños conglomerados de linfocitos infiltrando (Figuras 11.1 – 11.4).

Diagnóstico

Leiomiosarcoma

Comentarios

En este caso se trata de un tumor maligno. Se supone que en este caso el origen es directamente cutáneo a partir del músculo liso asociado a folículos en dermis. No obstante las metástasis son raras. Se recomienda una estricta supervisión clínico-patológica del paciente.

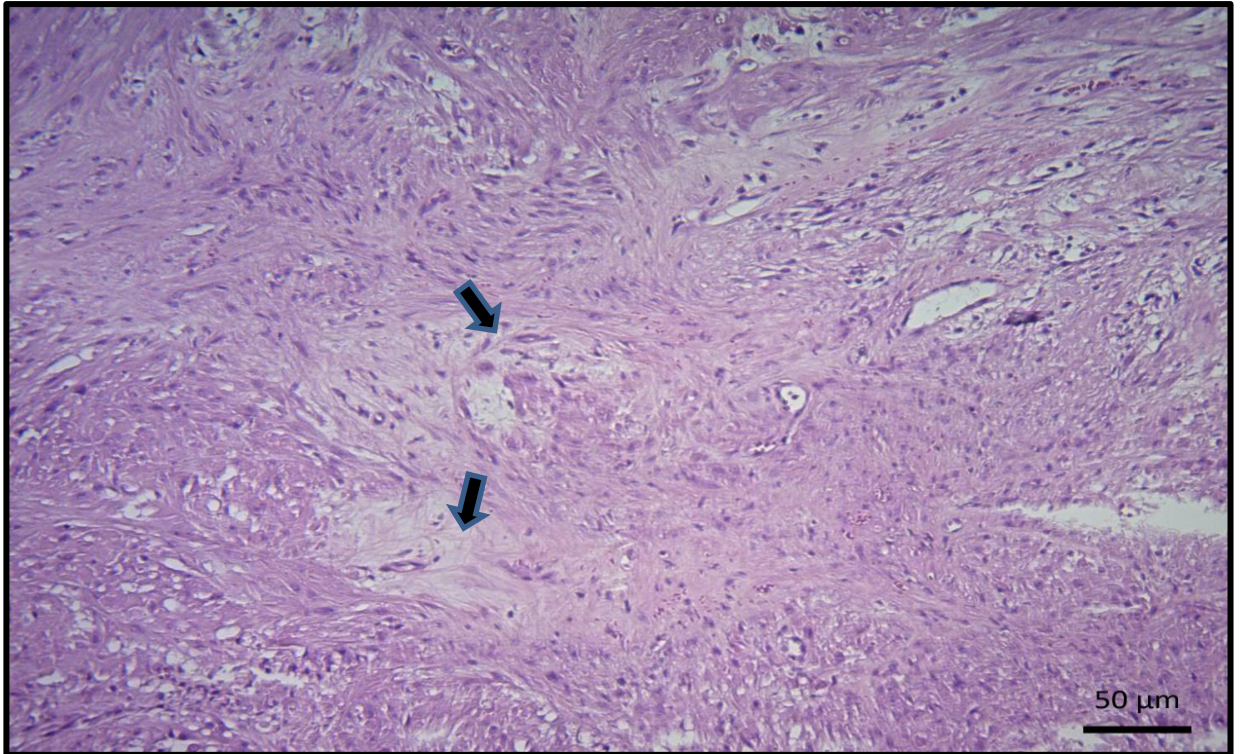


Figura 11.1 Características del leiomiosarcoma.

Se observa los torrentes celulares que colisionan sin orden y las zonas extensas menos celulares y con abundante matriz extracelular con aspecto laxo mixomatoso (flechas) (H&E; barra: 50 μm).

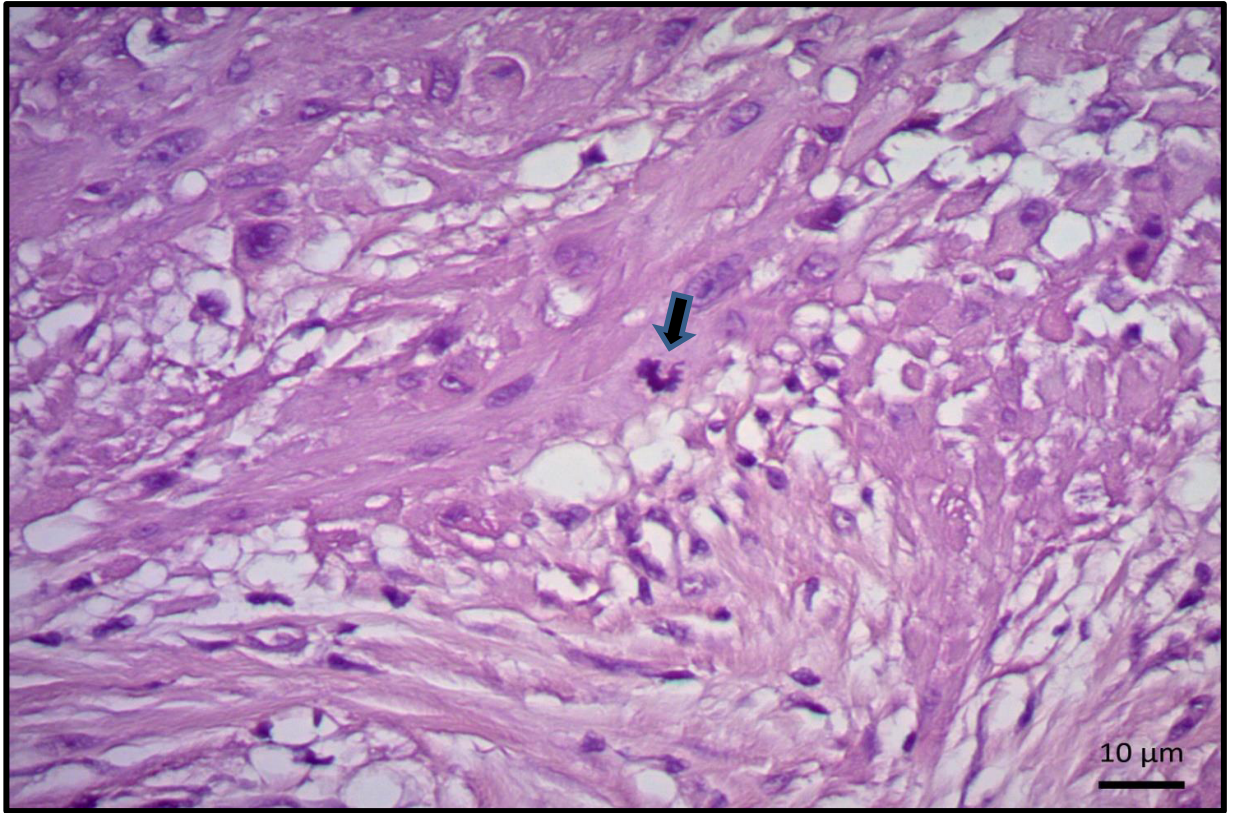


Figura 11.2 Características del leiomiosarcoma.

Se observa la morfología nuclear típica (forma de cigarra). Asimismo el pleomorfismo celular es acentuado. Las figuras de cromatina aberrante (flecha) son comunes (H&E; barra: 10 μ m).

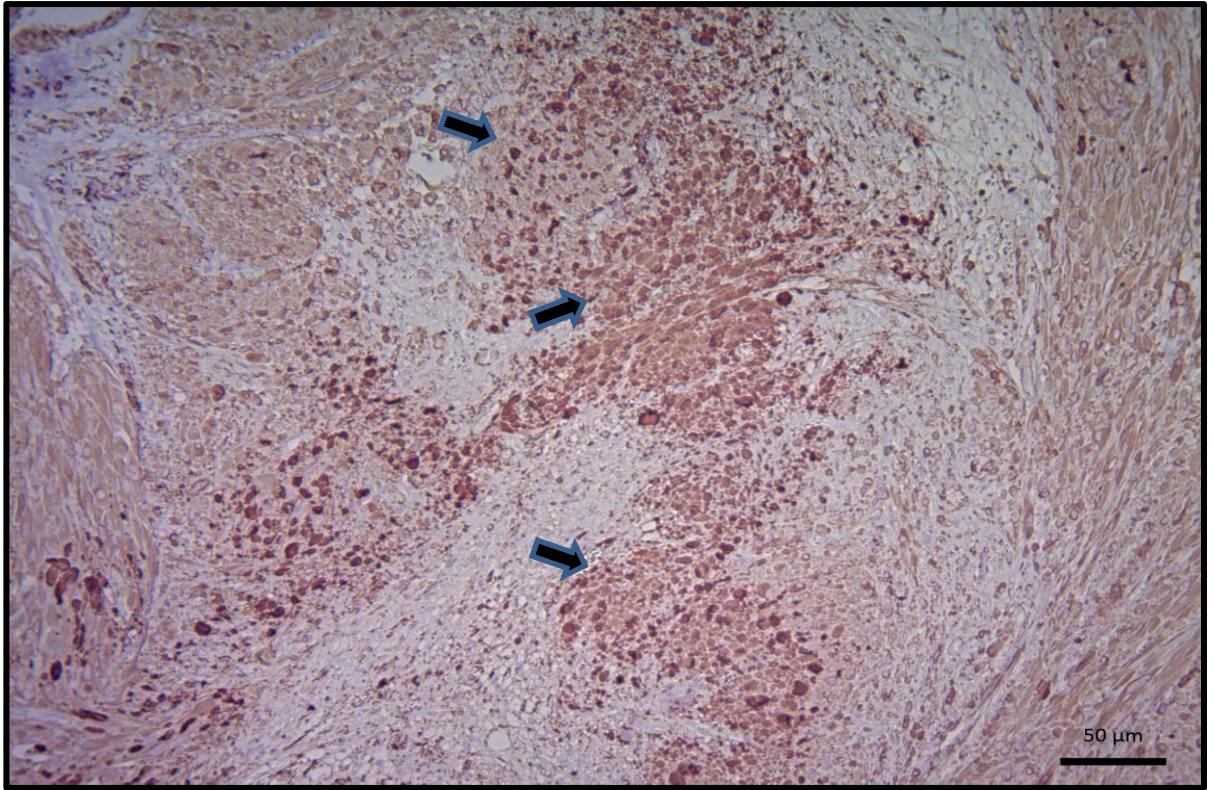


Figura 11.3 Características de la inmunorreactividad a la actina de músculo liso.

Se observa la intensa inmunorreactividad en todo el tejido neoplásico pero más acentuada en algunas zonas del tumor (flechas). Inmunohistoquímica positiva a actina del músculo liso (barra: 50 μm).

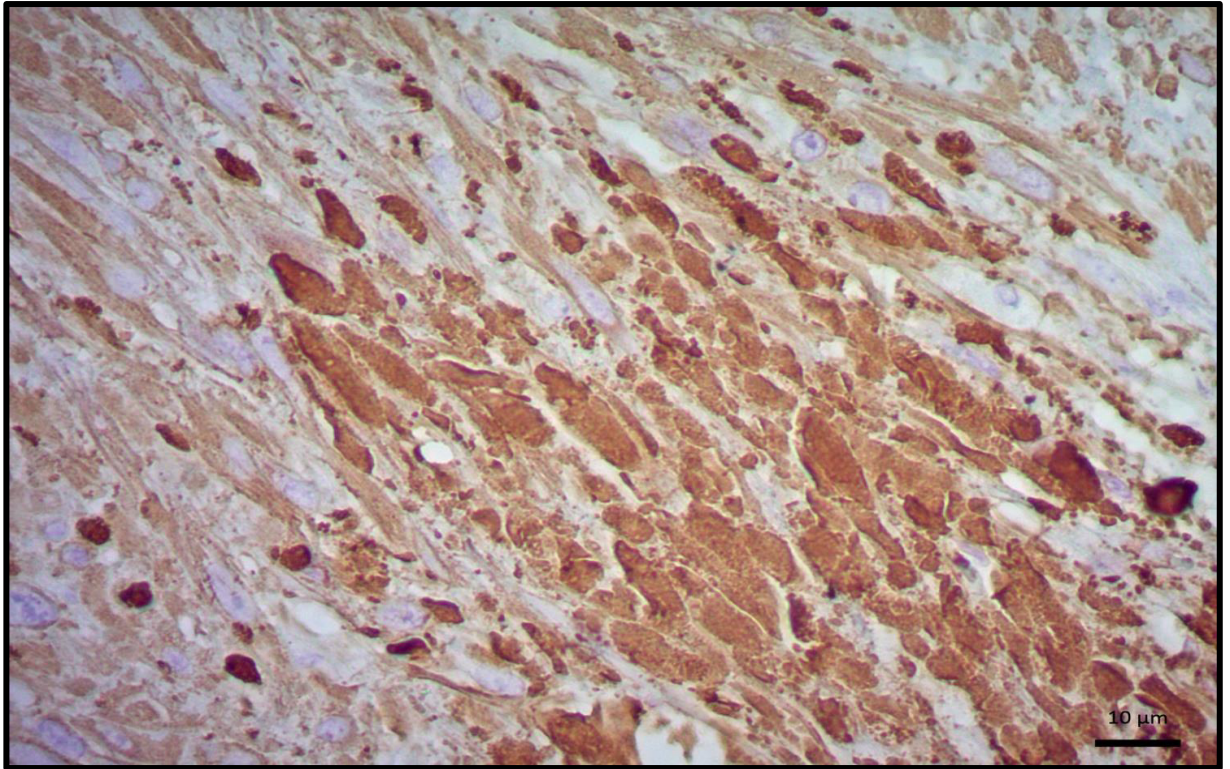


Figura 11.4 Características de la inmunorreactividad a la actina de músculo liso.

Con mayor aumento es evidente la intensa inmunorreacción positiva, particularmente en el citoplasma elongado de las células neoplásicas. Inmunohistoquímica positiva a actina del músculo liso (barra: 10 μm).

A continuación se muestra un cuadro con el resumen de los 12 casos que obtuvimos, mencionando la anamnesis de los pacientes con su correspondiente diagnóstico.

Cuadro 2. Compendio de los casos registrados, incluyendo, antecedentes características microscópicas, diagnóstico, tinciones especiales e inmunohistoquímica.

| N° Caso | Anamnesis del paciente | Características Microscópicas | Diagnóstico | Tinciones especiales o Inmunohistoquímica |
|----------------|--|--|-----------------------|---|
| 1° PDV (10-13) | Hembra castrada de 1 año de edad, masa presente en ganglio linfático submaxilar, el cual era un tejido pálido, firme y finamente nodular. | Se observa un tejido linfoide, probablemente ganglios linfáticos, con apenas remanentes de la arquitectura folicular, la cual se ha reemplazado por la formación de múltiples granulomas y extensas zonas de necrosis caseosa. | Linfadenitis | No fueron necesarias tinciones especiales ni inmunohistoquímica |
| 2° PDV (10-36) | Macho de 4 años, presenta masa en abdomen, dolorosa a la palpación, en laparotomía se encuentra asociada a riñón izquierdo, removido en cirugía. | Linfoma infiltrante que desplaza y atrofía el parénquima renal. Marcado pleomorfismo de las células neoplásicas del linfoma. | Linfoma linfoblastico | Se realizó inmunohistoquímica utilizando los marcadores CD3 y CD20, para determinar la población de linfocitos neoplásicos, el marcador CD3 mostro inmunoreactividad en un grupo de células. Neoplásicas, este marcador es específico para los linfocitos T). |
| 3° PDV (11-03) | Macho de 5 años, presenta masa el cuello (ventral) con crecimiento paulatino que alcanza gran tamaño y es removida completamente | Presencia de matriz mucinosa, células con citoplasma vacuolado y glóbulos de proteína. Se puede observar también matriz condroide, trabéculas, médula ósea y cartílago. | Cordoma Condroide | Ya que la neoplasia se localizaba a un lado de la tiroides, optamos por realizar inmunohistoquímica, para descartar un tumor en la tiroides, por lo tanto se utilizó el factor 1 de transcripción tiroideo (TTF-1), el cual |

| | | | | |
|----------------|--|---|---|---|
| | | | | salió negativo. A partir de este resultado negativo se reorientó el diagnóstico hacia cordoma. Los casos de cordoma en hurones son por lo general en la cola y excepcionalmente se han descrito en la base del cráneo como en este caso. Los marcadores empleados fueron: s-100, Citoqueratina y Vimentina, los cuales tuvieron inmunoreactividad de las células fisisíforas, dando como resultado positivo a nuestro diagnóstico de cordoma condroide. |
| 4° PDV (11-28) | Hembra de 3 años, presenta varias masas en la piel que causan prurito pero son indoloras. Tienen bordes bien definidos | Infiltración de la dermis de células cebadas, en la cual también se presenta una organización en cordones. | Tumor de células cebadas | Se utilizó la tinción de Giemsa en la cual no se pudieron observar detalladamente la estructura de la células cebadas. Por lo que se optó en hacer la tinción de Azul de toluidina (pH bajo, 0.5), en la cual se pueden observar mucho mejor las células cebadas y así nos confirmó nuestro diagnóstico. |
| 5° PDV (11-63) | Hembra de 5 años, se le realiza una laparotomía en la cual se decide tomar una biopsia del bazo. | Se puede observar la presencia eritropoyesis extramedular en bazo, también hay presencia de hemosiderosis y algunos megacariocitos. | Esplenomegalia | No fueron necesarias tinciones especiales ni inmunohistoquímica |
| 6° PDV (13-07) | Abdomen adherido a riñón, la pieza quirúrgica de la glándula adrenal es de forma esférica, en el centro hay una Zona pálida probablemente de tejido conectivo que irradia trabéculas pequeñas. | Presencia de células tumorales en zona fascicular de la corteza, mitosis y pleomorfismo celular. | Carcinoma Cortical adrenal (unilateral) | Se realizó inmunohistoquímica utilizando el marcador Calretinina, este mostro inmunoreactividad en las células neoplásicas de la corteza. |

| | | | | |
|--------------------|---|--|--|--|
| 7° PDV (13-21) | Presenta una marcada ascitis. En laparotomía se encontró superficies serosas de abdomen e hígado en cápsula. | Presencia de Proyecciones papiliformes, arborizantes y presencia de una Área con mayor densidad celular y tendencia a formar figuras quísticas. Células cúbicas en la periferia. | Mesotelioma peritoneal | Para el diagnóstico confirmatorio se realizaron las siguientes tinciones Alcian blue, Mucicarmina y PAS, estas se utilizaron para descartar algún tumor glandular, las cuales fueron negativas. Subsecuentemente, se optó por realizar Inmunohistoquímica para mesotelioma. Los marcadores utilizados fueron Vimentina, en esta podemos observar la expresión de células mesenquimales y Citoqueratina donde podemos observar filamentos intermedios, ambas fueron positivas, diciéndonos que ciertamente nuestra neoplasia es un mesotelioma. |
| 8° PDV (13-22) | Presencia de lesiones proliferativas en el intestino delgado. Las piezas son irregulares y al corte se observan firmes y pálidas. | Intestino delgado con presencia de linfocitos neoplásicos expandiéndose desde submucosa hasta lámina propia y provocando dilataciones de ganglios linfáticos en la vellosidad. | Linfoma linfoblástico | Se realizó inmunohistoquímica utilizando los marcadores CD3 y CD20, teniendo solamente inmunoreactividad el marcador CD3 en el citoplasma de los linfocitos neoplásicos, este marcador es específico para linfocitos T. |
| 9° PDV (13-132) | Hembra de 5 años, presenta una masa en la piel con aspecto de coliflor en región cervical dorso lateral derecha | Queratinización de un ducto. Los acinos muestran células basaloides en la periferia y hacia el centro diferenciación sebácea. | Epitelioma sebáceo | No fueron necesarias tinciones especiales ni inmunohistoquímica |
| 10° PDV (14-48) | Hembra de 5 años, presenta una masa en la piel, en la región cervical derecha, es móvil, no | Presencia de proyecciones polipoides del epitelio hiperplásico del quiste, también se observó células | Quiste de glándula apócrina con un tumor adyacente de células cebadas. | Se utilizó la tinción Azul de toluidina con pH bajo (0.5) para confirmar la presencia de celular cebadas, la cual salió |

| | | | | |
|------------------|---|---|-----------|--|
| | dolorosa y turgente al tacto. | epiteliales que recubren el quiste mostrando una decapitación la cual es una características de la glándula apócrina y aparte podemos observar la presencia de células cebadas infiltrantes, adyacente al quiste de la glándula apócrina. | | afirmativa. |
| 11° PDV (14-337) | Presenta una masa en la Piel en la región costal. | Presencia de Células en fascículo colisionado, pleomorfismo celular y células en necrosis, también hay presencia de células típicas de musculo liso y se encontraron mitosis. | Leiomioma | Se utilizó inmunohistoquímica utilizando el marcador de Actina de musculo liso, el cual presento inmunoreactividad en todo el tejido neoplásico pero más acentuada en algunas zonas del tumor. |

5.- DISCUSIÓN

Existe una diversidad de neoplasias y pseudoneoplasias que se presentan en hurones. En el presente estudio se encontró 10 diferentes padecimientos de 11 hurones estudiados, las neoplasias y pseudoneoplasias fueron: mesotelioma, linfoma, leiomiosarcoma, mastocitoma, epiteloma sebáceo, cordoma, carcinoma cortical adrenal, linfadenitis, hiperesplenismo y quiste de glándulas apócrinas. Sin embargo, no existe una neoplasia o pseudoneoplasia prevaleciente en la muestra estudiada. El sistema que presentó una mayor incidencia de neoplasias y pseudoneoplasias fue el sistema tegumentario.

Al igual que en investigaciones previas, las neoplasias de sistema tegumentario son de los más comunes en el hurón y entre éstos destaca la neoplasia de células cebadas (Parker y Picut, 1993; Miwa *et al.*, 2009). Este tipo de neoplasias se consideran siempre benignas en el hurón e inclusive aparecen y desaparecen espontáneamente. Llama la atención un caso (PDV 14-48) en el que la lesión original reportada como probable neoplasia fue un quiste de glándulas apócrinas que presentaba de manera adyacente un remanente neoplásico de células cebadas que fue considerado en regresión. De acuerdo con Meuten (Meuten, 2002), las neoplasias de células cebadas en el perro pueden estar asociados con hiperplasia y quistes de glándulas apócrinas; sin embargo, esta asociación no se había referido en el hurón. Igualmente, las neoplasias de origen sebáceo son comunes en los hurones (Miwa *et al.*, 2009). En este trabajo se refiere la presentación de un caso con proliferación exofítica exuberante. El

epitelioma, como el referido aquí, ya ha sido referido en el hurón (Bonel-Raposo *et al.*, 2008).

En sistema hemolinfático, los linfomas son también muy comunes en el hurón y representan en general el segundo grupo de mayor importancia, sólo después del sistema tegumentario (Miwa *et al.*, 2009). Las presentaciones aquí incluidas se consideran primarias en ambos casos, tanto en intestino como en riñón. La presentación en intestino es común tanto en el hurón como en pequeñas especies (Hess, 2005). En riñón llama la atención que se describe una presentación de linfoma linfoblástico. Esta presentación es muy rara en perro, pero no así en gatos ni en hurones (Hess, 2005; Ammersbach *et al.*, 2008). Por otra parte, los estudios de inmunohistoquímica demostraron en ambos casos que los linfocitos T (CD3 positivos) fueron las células neoplásicas con mayor población linfoide identificada en estas neoplasias. En otros estudios también ha sido referido que los linfocitos T son predominantes en los linfomas en hurones (Ferreira *et al.*, 2010). Por otra parte, otra condición en sistema hemolinfático es la esplenomegalia (hiperesplenismo) que aquí se reconoció; esta patología que no tiene una etiología específica no es rara en hurones (Ball, 2006; Miwa *et al.*, 2009) y su riesgo es ruptura del bazo y hemoperitoneo. Otra afección del sistema linfático fue la linfadenitis piogranulomatosa que se presentó en un ganglio linfático mesentérico, se ha referido que del 2002 al 2007, hurones procedentes de Europa y Estados Unidos fueron diagnosticados con peritonitis sistémica piogranulomatosa inflamación parecida a la peritonitis infecciosa felina. Esta enfermedad es progresiva y fatal (Garner *et al.*, 2008).

Las neoplasias endócrinas son frecuentes en el hurón. Aquí se describe un carcinoma cortical adrenal. Estas neoplasias son eventualmente funcionales y se han asociado a hembras a las que se les realiza ovariectomía cuando son jóvenes (Chen, 2010; Beeber, 2011; Escobar *et al.*, 2013). Lamentablemente en este caso no pudo corroborarse lo anterior. Por otra parte, aunque en principio se sospechó de carcinoma en tiroides en un hurón que ya ha sido descrito en la literatura, la revisión posterior del caso y la negatividad al marcador TTF-1 descartó la posibilidad de que se tratara de un tumor tiroideo y se confirmó cordoma que se discutirá posteriormente. Por otra parte, el insulinoma, referido frecuentemente en la literatura (Miwa *et al.*, 2009; Chen, 2010), no se identificó en este trabajo, quizás por el escaso número de muestras incluidas.

El leiomioma subcutáneo es un tumor poco frecuente en pequeñas especies, aunque ya ha sido reportado en el hurón. Se origina del músculo liso asociado a folículos pilosos (Rickman *et al.*, 2001). Sin embargo, su reconocimiento categórico es difícil y ha sido incluido dentro de las neoplasias mesenquimatosas de células fusiformes entre los que se incluyen el neurofibroblastoma, hemangiopericitoma y otros. Este tumor ha sido previamente descrito en el hurón (Rickman *et al.*, 2001; Mikaelian y Garner, 2002). Aquí la inmunohistoquímica tiene una importante contribución para definir su estirpe (Mikaelian y Garner, 2002).

El mesotelioma es un tumor raro, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria. En la patología médica el mesotelioma maligno se ha asociado a la influencia contaminante tóxica del asbesto (Chua *et al.*, 2009). En

pequeñas especies es muy raro (Reggeti *et al.*, 2005); sin embargo, han sido referidos dos casos en el hurón con una presentación muy similar a la que aquí se registró (Williams *et al.*, 1994). En este caso se trata de una neoplasia multivesicular denominada en patología médica mesotelioma peritoneal multiquístico benigno (también, quiste multilocular de inclusión peritoneal). Esta neoplasia se considera benigna y su ocurre mayormente en mujeres en etapa reproductiva (Safioleas *et al.*, 2006); eventualmente con historia de endometriosis, intervención peritoneal o infección pélvica (Safioleas *et al.*, 2006). Esta presentación del mesotelioma no tiene asociación con asbesto y se presume como el resultado de irritación peritoneal inespecífica. Para algunos, dada la recurrencia casi absoluta del tumor en humanos no debe asumirse siempre como un tumor benigno (Safioleas *et al.*, 2006). En este caso se trató de una hembra de 3 años y puede decirse que hay semejanza con lo referido en la mujer, si bien no hay antecedentes de las otras condiciones.

Finalmente, los hurones son la especie en que los cordomas han sido referidos con mayor frecuencia. El cordoma es un tumor cuyo origen se considera remanentes de la notocorda embrionaria en vertebras: Los cordomas en los hurones son muy comunes en la cola del animal (Quesenberry y Carpenter, 2004). Sin embargo, son muy pocos los cordomas en la parte de la base del cráneo o de vertebras torácicas o cervicales que a su vez son más frecuentes en humanos (Zou *et al.*, 2015). En el hurón, el cordoma surge en animales maduros y actualmente, es una de las neoplasias más frecuente. Se produce más comúnmente en la hembra que el macho, y la metástasis no se ha informado

anteriormente (Greiner *et al.*, 1991). En este caso el cordoma se supuso originalmente un carcinoma tiroideo por su localización en la base del cuello, aledaño a laringe. Sin embargo, al confirmarse cordoma es muy probable que su origen haya sido esfenoidal o clivus como en humanos. Lamentablemente después de informada la muerte de este animal la necropsia no fue posible. En este caso los marcadores S-100, citoqueratina y vimentina en inmunohistoquímica a la par de la presencia de células fisalíforas es contundente. Este caso se aparta de la mayoría de los reportes de cordoma en hurones porque su localización no fue en la cola del animal.

6.- CONCLUSIÓN

El presente trabajo contribuyó a conocer más sobre las neoplasias en hurones *Mustela putorius furo*, y a describir patológicamente sus características.

A pesar de las escasas muestras la asignación por sistemas corporales y los diagnósticos de las neoplasias en este trabajo, son representativos proporcionalmente a lo referido en la literatura en donde se hace mención de neoplasias de los sistemas tegumentarios y hemolinfático como las de mayor frecuencia. Solamente en sistema endócrino la ausencia de insulinoma se aparta de lo referido. Inclusive la presencia de carcinoma de corteza adrenal y el cordoma, reconocidos en este trabajo, confirma que estas neoplasias son frecuentes en el hurón.

7.- LITERATURA CITADA

- Allison, N., & Rakich, P. (1988). Chordoma in two ferrets. *J Comp Pathol*, 98(3), 371-374.
- Ammersbach, M., Delay, J., Caswell, J. L., Smith, D. A., Taylor, W. M., & Bienzle, D. (2008). Laboratory findings, histopathology, and immunophenotype of lymphoma in domestic ferrets. *Vet Pathol*, 45(5), 663-673. doi: 10.1354/vp.45-5-663
- Ball, R. S. (2006). Issues to consider for preparing ferrets as research subjects in the laboratory. *ILAR J*, 47(4), 348-357.
- Banks, J., Speidel, E., & Alexander, D. J. (1998). Characterisation of an avian influenza A virus isolated from a human--is an intermediate host necessary for the emergence of pandemic influenza viruses? *Arch Virol*, 143(4), 781-787.
- Banks, J., Speidel, E. C., McCauley, J. W., & Alexander, D. J. (2000). Phylogenetic analysis of H7 haemagglutinin subtype influenza A viruses. *Arch Virol*, 145(5), 1047-1058.
- Batchelder, M. A., Erdman, S. E., Li, X., & Fox, J. G. (1996). A cluster of cases of juvenile mediastinal lymphoma in a ferret colony. *Lab Anim Sci*, 46(3), 271-274.
- Beeber, N. L. (2011). Surgical management of adrenal tumors and insulinomas in ferrets. *J Exot Pet Med*, 206-216.
- Belser, J. A., Lu, X., Maines, T. R., Smith, C., Li, Y., Donis, R. O., . . . Tumpey, T. M. (2007). Pathogenesis of avian influenza (H7) virus infection in mice and ferrets: enhanced virulence of Eurasian H7N7 viruses isolated from humans. *J Virol*, 81(20), 11139-11147. doi: 10.1128/JVI.01235-07
- Beuschlein, F., Galac, S., & Wilson, D. B. (2012). Animal models of adrenocortical tumorigenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 351(1), 78-86. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.045
- Bielinska, M., Kiiveri, S., Parviainen, H., Mannisto, S., Heikinheimo, M., & Wilson, D. B. (2006). Gonadectomy-induced adrenocortical neoplasia in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) and laboratory mouse. *Vet Pathol*, 43(2), 97-117. doi: 10.1354/vp.43-2-97
- Bitko, V., Musiyenko, A., & Barik, S. (2007). Viral infection of the lungs through the eye. *J Virol*, 81(2), 783-790. doi: 10.1128/JVI.01437-06

- Bonel-Raposo, J., Silveira, M. F., Gamba, C. O., Spader, M. E., Guim, T. N., Schuch, I. D., . . . Fernandes, C. G. (2008). Sebaceous epithelioma in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Braz J Vet Pathol*, 70-72.
- Brunnert, S. R., Herron, A. J., & Altman, N. H. (1990). Leiomyosarcoma in a domestic ferret: morphologic and immunocytochemical diagnosis. *Lab Anim Sci*, 40(2), 208-210.
- Campbell, C. H., Webster, R. G., & Breese, S. S., Jr. (1970). Fowl plague virus from man. *J Infect Dis*, 122(6), 513-516.
- Caplan, E. R., Peterson, M. E., Mullen, H. S., Quesenberry, K. E., Rosenthal, K. L., Hoefer, H. L., & Moroff, S. D. (1996). Diagnosis and treatment of insulin-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets: 57 cases (1986-1994). *J Am Vet Med Assoc*, 209(10), 1741-1745.
- Capua, I., & Alexander, D. J. (2004). Avian influenza: recent developments. *Avian Pathol*, 33(4), 393-404. doi: 10.1080/03079450410001724085
- Cross, B. M. (1987). Hepatic vascular neoplasms in a colony of ferrets. *Vet Pathol*, 24(1), 94-96.
- Chen, S. (2010). Advanced diagnostic approaches and current medical management of insulinomas and adrenocortical disease in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 13(3), 439-452. doi: 10.1016/j.cvex.2010.05.002
- Chua, T. C., Yan, T. D., & Morris, D. L. (2009). Surgical biology for the clinician: peritoneal mesothelioma: current understanding and management. *Can J Surg*, 52(1), 59-64.
- Erdman, S. E., Kanki, P. J., Moore, F. M., Brown, S. A., Kawasaki, T. A., Mikule, K. W., . . . Fox, J. G. (1996). Clusters of lymphoma in ferrets. *Cancer Invest*, 14(3), 225-230.
- Erdman, S. E., Moore, F. M., Rose, R., & Fox, J. G. (1992). Malignant lymphoma in ferrets: clinical and pathological findings in 19 cases. *J Comp Pathol*, 106(1), 37-47.
- Escobar, A. D. K., Méndez, B. A., Morales, S. E., & López, M. A. (2013). Hiperadrenocorticism en hurones domésticos (*Mustela putorius furo*) diagnosticados en el departamento de patología de facultad de medicina veterinaria y zootecnia UNAM (2006-2013). *Memorias de XXIII Congreso Nacional de Patología Veterinaria*, 56-64.

- Ferreira V.L., et al. (2010). T-cell lymphoma in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Braz J Vet Pathol*: 63-65.
- Ferguson, D. C. (1985). Idiopathic hypersplenism in a ferret. *J Am Vet Med Assoc*, 186(7), 693-695.
- Fields, J. P., & Helwig, E. B. (1981). Leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. *Cancer*, 47(1), 156-169.
- Fix, A. S., & Harms, C. A. (1990). Immunocytochemistry of pancreatic endocrine tumors in three domestic ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol*, 27(3), 199-201.
- Fox, J. G., Dangler, C. A., Snyder, S. B., Richard, M. J., & Thilsted, J. P. (2000). C-cell carcinoma (medullary thyroid carcinoma) associated with multiple endocrine neoplasms in a ferret (*Mustela putorius*). *Vet Pathol*, 37(3), 278-282.
- Garner, M. M., Ramsell, K., Morera, N., Juan-Sallés, C., Jiménez, J., Ardiaca, M., Montesinos, A., Teifke, J.P., Löhr, C.V., Evermann, J.F., Baszler, T.V., Nordhausen, R.W., Wise, A.G., Maes, R.K., Kiupel, M. (2008). "Clinicopathologic features of a systemic coronavirus-associated disease resembling feline infectious peritonitis in the domestic ferret (*Mustela putorius*)." *Vet Pathol* 45(2): 236-246.
- Glickman, L. T., Domanski, L. M., Maguire, T. G., Dubielzig, R. R., & Churg, A. (1983). Mesothelioma in pet dogs associated with exposure of their owners to asbestos. *Environ Res*, 32(2), 305-313.
- Greiner, E. C., Mays, M. B., Smart, G. C., Jr., & Weisbrode, S. E. (1991). Verminous mastitis in a mare caused by a free-living nematode. *J Parasitol*, 77(2), 320-322.
- Harbison, M. L., & Godleski, J. J. (1983). Malignant mesothelioma in urban dogs. *Vet Pathol*, 20(5), 531-540.
- Hashimoto, H., Daimaru, Y., Tsuneyoshi, M., & Enjoji, M. (1986). Leiomyosarcoma of the external soft tissues. A clinicopathologic, immunohistochemical, and electron microscopic study. *Cancer*, 57(10), 2077-2088.
- Hashimoto, N., Oda, T., & Kadota, K. (1989). An ultrastructural study of malignant mesotheliomas in two cows. *Nihon Juigaku Zasshi*, 51(2), 327-336.
- Hatta, M., Gao, P., Halfmann, P., & Kawaoka, Y. (2001). Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science*, 293(5536), 1840-1842. doi: 10.1126/science.1062882

- Heffes, C. S., & Mullick, F. G. (1992). *Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos de América (AFIP)*.
- Hess, L. (2005). Ferret Lymphoma: The Old and the New *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine* (Vol. 14, pp. 199-204). 510 East 62nd Street, New York.
- Hirsch, V. M., & Farrow, C. S. (1981). A schirrhous anaplastic carcinoma in two dogs resembling mesothelioma. *Can Vet J*, 22(9), 271-276.
- Jergens, A. E., & Shaw, D. P. (1989). Hyperinsulinism and hypoglycemia associated with pancreatic islet cell tumor in a ferret. *J Am Vet Med Assoc*, 194(2), 269-271.
- Katz, J. M., Lu, X., Young, S. A., & Galphin, J. C. (1997). Adjuvant activity of the heat-labile enterotoxin from enterotoxigenic *Escherichia coli* for oral administration of inactivated influenza virus vaccine. *J Infect Dis*, 175(2), 352-363.
- Kelleher, S. (2002). *Skin Diseases of Ferrets Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine* (Vol. 11).
- Kim, Y., Liu, X. S., Liu, C., Smith, D. E., Russell, R. M., & Wang, X. D. (2006). Induction of pulmonary neoplasia in the smoke-exposed ferret by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK): a model for human lung cancer. *Cancer Lett*, 234(2), 209-219. doi: 10.1016/j.canlet.2005.03.052
- Kobayashi, R., Yamada, N., Kitamori, T., Kitamori, F., Sato, K., Doi, T., . . . Tsuchitani, M. (2014). Follicular thyroid carcinoma characterized by abundant stromal components with chondroid and osseous metaplasia in a dog. *J Vet Med Sci*, 76(8), 1161-1164.
- Kurtz, J., Manvell, R. J., & Banks, J. (1996). Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet*, 348(9031), 901-902. doi: 10.1016/S0140-6736(05)64783-6
- Li, X., Fox, J. G., & Padrid, P. A. (1998). Neoplastic diseases in ferrets: 574 cases (1968-1997). *J Am Vet Med Assoc*, 212(9), 1402-1406.
- Lipman, N. S., Marini, R. P., Murphy, J. C., Zhibo, Z., & Fox, J. G. (1993). Estradiol-17 beta-secreting adrenocortical tumor in a ferret. *J Am Vet Med Assoc*, 203(11), 1552-1555.

- Mehler, S. J., & Bennett, R. A. (2004). Surgical oncology of exotic animals. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 7(3), 783-805, vii-viii. doi: 10.1016/j.cvex.2004.04.011
- Meuten, D. J. (2002). *Tumors in domestic animal* (D. J. Meuten Ed. 4 ed.). Iowa State: Library of Congress Cataloging -in-Publication Data.
- Mikaelian, I., & Garner, M. M. (2002). Solitary dermal leiomyosarcomas in 12 ferrets. *J Vet Diagn Invest*, 14(3), 262-265.
- Miwa, Y., Kurosawa, A., Ogawa, H., Nakayama, H., Sasai, H., & Sasaki, N. (2009). Neoplastic diseases in ferrets in Japan: a questionnaire study for 2000 to 2005. *J Vet Med Sci*, 71(4), 397-402. doi: JST.JSTAGE/jvms/71.397 [pii]
- Mor, N., Qualls, C. W., Jr., & Hoover, J. P. (1992). Concurrent mammary gland hyperplasia and adrenocortical carcinoma in a domestic ferret. *J Am Vet Med Assoc*, 201(12), 1911-1912.
- Parker, G. A., & Picut, C. A. (1993). Histopathologic features and post-surgical sequelae of 57 cutaneous neoplasms in ferrets (*Mustela putorius furo* L.). *Vet Pathol*, 30(6), 499-504.
- Peterson, R. A., 2nd, Kiupel, M., & Capen, C. C. (2003). Adrenal cortical carcinomas with myxoid differentiation in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol*, 40(2), 136-142.
- Quesenberry, K. E., & Carpenter, J. W. (2004). *Ferrets, Rabbits and rodents: Clinical medicine and surgery* (Saunders Ed. 2 ed.). St. Louis, Missouri.
- Reggeti, F., Brisson, B., Ruotsalo, K., Southorn, E., & Bienzle, D. (2005). Invasive epithelial mesothelioma in a dog. *Vet Pathol*, 42(1), 77-81. doi: 10.1354/vp.42-1-77
- Rickman, B. H., Craig, L. E., & Goldschmidt, M. H. (2001). Piloleiomyosarcoma in seven ferrets. *Vet Pathol*, 38(6), 710-711.
- Rosai, J. (2007). Why microscopy will remain a cornerstone of surgical pathology. *Lab Invest*, 87(5), 403-408. doi: 10.1038/labinvest.3700551
- Rosenthal, K. (1994). Ferrets. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 24(1), 1-23.
- Rosenthal, K. L. (1997). Adrenal gland disease in ferrets. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27(2), 401-418.
- Rosenthal, K. L., & Peterson, M. E. (1996). Evaluation of plasma androgen and estrogen concentrations in ferrets with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*, 209(6), 1097-1102.

- Rosenthal, K. L., Peterson, M. E., Quesenberry, K. E., Hillyer, E. V., Beeber, N. L., Moroff, S. D., & Lothrop, C. D., Jr. (1993). Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia of the adrenal gland in ferrets: 50 cases (1987-1991). *J Am Vet Med Assoc*, 203(2), 271-275.
- Safioleas, M. C., Constantinos, K., Michael, S., Konstantinos, G., Constantinos, S., & Alkiviadis, K. (2006). Benign multicystic peritoneal mesothelioma: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*, 12(35), 5739-5742.
- Scheaffer, R. L., Mendenhall, W., & Ott, L. (2007). *Elementos de muestreo* (Paraninfo Ed. 6 ed.). Madrid, España.
- Shoemaker, N. J., Schuurmans, M., Moorman, H., & Lumeij, J. T. (2000). Correlation between age at neutering and age at onset of hyperadrenocorticism in ferrets. *J Am Vet Med Assoc*, 216(2), 195-197.
- Stauber, E., Robinette, J., Basaraba, R., Riggs, M., & Bishop, C. (1990). Mast cell tumors in three ferrets. *J Am Vet Med Assoc*, 196(5), 766-767.
- Steinhauer, D. A. (1999). Role of hemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus. *Virology*, 258(1), 1-20. doi: 10.1006/viro.1999.9716
- Suarez, D. L., Senne, D. A., Banks, J., Brown, I. H., Essen, S. C., Lee, C. W., Alexander, D. J. (2004). Recombination resulting in virulence shift in avian influenza outbreak, Chile. *Emerg Infect Dis*, 10(4), 693-699. doi: 10.3201/eid1004.030396
- Swanson, P. E., Stanley, M. W., Scheithauer, B. W., & Wick, M. R. (1988). Primary cutaneous leiomyosarcoma. A histological and immunohistochemical study of 9 cases, with ultrastructural correlation. *J Cutan Pathol*, 15(3), 129-141.
- Szretter, K. J., Gangappa, S., Lu, X., Smith, C., Shieh, W. J., Zaki, S. R., . . . Katz, J. M. (2007). Role of host cytokine responses in the pathogenesis of avian H5N1 influenza viruses in mice. *J Virol*, 81(6), 2736-2744. doi: 10.1128/JVI.02336-06
- Thompson, C. I., Barclay, W. S., Zambon, M. C., & Pickles, R. J. (2006). Infection of human airway epithelium by human and avian strains of influenza A virus. *J Virol*, 80(16), 8060-8068. doi: 10.1128/JVI.00384-06
- Tumpey, T. M., Lu, X., Morken, T., Zaki, S. R., & Katz, J. M. (2000). Depletion of lymphocytes and diminished cytokine production in mice infected with a highly virulent influenza A (H5N1) virus isolated from humans. *J Virol*, 74(13), 6105-6116.

- Vanchieri, C. (2001). Move over, mouse: make way for the woodchucks, ferrets, and zebrafish. *J Natl Cancer Inst*, 93(6), 418-419.
- Weiss, C. A., & Scott, M. V. (1997). Clinical aspects and surgical treatment of hyperadrenocorticism in the domestic ferret: 94 cases (1994-1996). *J Am Anim Hosp Assoc*, 33(6), 487-493. doi: 10.5326/15473317-33-6-487
- Weiss, C. A., Williams, B. H., Scott, J. B., & Scott, M. V. (1999). Surgical treatment and long-term outcome of ferrets with bilateral adrenal tumors or adrenal hyperplasia: 56 cases (1994-1997). *J Am Vet Med Assoc*, 215(6), 820-823.
- Williams, B. H., Eighmy, J. J., Berbert, M. H., & Dunn, D. G. (1993). Cervical chordoma in two ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol*, 30(2), 204-206.
- Williams, B. H., Garner, M. M., & Kawasaki, T. A. (1994). Peritoneal mesothelioma in two ferrets (*Mustela putorius furo*). *J Zoo Wildl Med*, 590-594
- Winter, G. (1998). The ferret files. *Nurs Times*, 94(12), 39.
- Yokoyama, R., Hashimoto, H., Daimaru, Y., & Enjoji, M. (1987). Superficial leiomyomas. A clinicopathologic study of 34 cases. *Acta Pathol Jpn*, 37(9), 1415-1422.
- Zitzow, L. A., Rowe, T., Morken, T., Shieh, W. J., Zaki, S., & Katz, J. M. (2002). Pathogenesis of avian influenza A (H5N1) viruses in ferrets. *J Virol*, 76(9), 4420-4429.
- Zou, M. X., Huang, W., Wang, X. B., Li, J., Lv, G. H., Deng, Y. W. (2015). "Prognostic factors in spinal chordoma: A systematic review." *Clin Neurol Neurosurg* 139: 110-118.